FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

Nº 457

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges COCHARD

Né le 13 Janvier 1906, à ASNIÈRES (Seine)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux

LA BACTÉRIOPHAGOTHÉRAPIE

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges COCHARD

Né le 13 Janvier 1906, à ASNIÈRES (Seine)

Elève de l'École du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux

LA BACTÉRIOPHAGOTHÉRAPIE

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16
—
1930

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et Psychiatrie.
BINET. . . .	Physiologie.
AUBERTIN. . .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE. . . .	Chimie biologique.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale.
CATHALA . . .	Pathologie médicale.
CHABROL . . .	Pathologie médicale.
CHEVALLIER .	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON. . . .	Physique.
DONZELOT. . .	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY.	Urologie.
GARNIER . . .	Pathologie expérimentale.
GASTINEL . . .	Bactériologie.
GATELLIER . .	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER . . .	Pathologie médicale.
HOVELACQUE .	Anatomie.
HUTINEL . . .	Pathologie médicale.
JOANNON . . .	Hygiène.
JOYEUX. . . .	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri) .	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE. . .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX. . . .	Anatomie pathologique
LEVEUF. . . .	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN.	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR. . . .	Pathologie chirurgicale.
MOREAU. . . .	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING. . .	Anatomie pathologique.
OLIVIER. . . .	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale
RICHET	Physiologie.
SÉZARY. . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL. .	Obstétrique.
VELTER. . . .	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET . . .	Pharmacologie.
GUÉNIOT . . .	Obstétrique.
LEQUEUX. . .	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE. . .	Parasitologie.
RETTERER . .	Histologie.
ZIMMERN . . .	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
LGLAVE . . .	Clinique chirurgicale.
UVRAY. . . .	Clinique chirurgicale.
ASSET	Clinique chirurgicale.
HEVASSU. . .	Clinique chirurgicale.
IGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.
E LORIER . .	Clinique obstétricale.

MM.	
LÉVY-SOLAL. .	Clinique obstétricale.
LÉRI.	Clinique médicale.
METZGER . . .	Clinique obstétricale.
MOCQUOT . . .	Clinique chirurgicale.
PROUST. . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les sertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle ntend leur donner aucune approbation ou improbation.

A MA FIANCÉE

Qui fut pour moi la bien chère compagne
et la collaboratrice de trois années d'études.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MON GRAND-PÈRE

In memoriam.

A Monsieur le Docteur Paul BOYER

A Monsieur le Professeur BEZANÇON

Professeur de Clinique Médicale de la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Mon Maitre le Docteur HALPHEN

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a accueilli dans son service avec sa bienveillance coutumière, je dédie cette thèse, dont il est l'inspirateur, avec l'expression de ma gratitude infinie et de mon respectueux dévouement.

A mes Maitres dans les Hopitaux :

M. le Professeur GILBERT

In memoriam.

M. le Professeur DELBET

Professeur de Clinique chirurgicale
Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

Monsieur le Professeur VAQUEZ

Professeur de Clinique thérapeutique
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de la Pitié

Monsieur le Professeur COUVELAIRE

Professeur de Clinique obstétricale
Accoucheur de Baudelocque

Monsieur le Docteur RIST

Médecin de Laënnec

Monsieur le Docteur BRODIN

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur DONZELOT

Professeur agrégé de la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur RIBADEAU-DUMAS

Médecin de la Salpêtrière

Monsieur le Docteur MOUQUIN

Médecin des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs BUNEAU, WISNER, SCHOENGRUN, Mlle SCHULMANN

Assistants et anciens Assistants
de la Consultation d'O.-R.-L. à la Pitié

A Monsieur le Docteur DJIROPOULOS

Chef de Laboratoire de la Consultation d'O.-R.-L. à la Pitié

A qui je suis profondément reconnaissant de l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à ce travail.

A mes Maitres du Val-de-Grace :

Monsieur le Médecin-Commandant PILOD

Professeur

Monsieur le Médecin-Commandant ZŒLLER

Professeur

Monsieur le Médecin-Commandant CLAVELIN

Professeur

Monsieur le Médecin-Commandant GAUTHIER

Professeur agrégé

Monsieur le Médecin-Commandant CODVELLE

Professeur agrégé

INTRODUCTION

" Le Bactériophage de d'Herelle est aujourd'hui universellement connu. Dût en souffrir la modestie du Pr. d'Herelle, je dirai que ses travaux sont une des plus belles découvertes bactériologiques depuis Pasteur ".

Pr. GOUGEROT.

Le « Bactériophage » est devenu classique. De nombreux travaux biologiques et cliniques ont été faits sur cette question encore insoupçonnée il y a treize ans, et le Bactériophage a maintenant sa place dans les ouvrages que nos maîtres écrivent à l'usage des étudiants et dans les cours qu'ils professent à la Faculté.

Est-ce à dire que l'ère des discussions, des mises aux points, soit close? Il s'en faut encore de beaucoup.

La découverte de D'HERELLE, *qui promettait beaucoup, a tenu. Mais elle laisse encore entrevoir de nombreux espoirs, elle soulève bien des inconnues, qui fourniront encore la matière de multiples travaux.*

Nous ne devons pas, pour autant, négliger les ressources qu'elle offre, d'ores et déjà, à la thérapeutique.

Sans parler des succès obtenus en médecine vétérinaire, (extinction de la septicémie hémorragique du buffle, arrêt des épidémies de typhose aviaire...) nous avons, dans la phagothérapie, un traitement excellent de la dysenterie bacillaire, et de nombreux succès ont été obtenus dans des affections très diverses (staphylococcies, colibacilloses...) d'une gravité parfois extrême.

La médecine préventive, qui n'est pas la branche la moins intéressante du grand Art médical, ni la moins belle, est également redevable à D'HERELLE *de connaissances théoriques et pratiques très précieuses.*

Nous étudierons toutes ces questions.

Bien des problèmes, biologiques et philosophiques, non moins passionnants, se sont trouvés posés, à la suite des mêmes travaux.

D'Herelle *a montré que, sous l'influence du bactériophage, les microbes prennent parfois une forme filtrante.* Hadley *suppose que le bactériophage lui-même ne serait qu'une forme filtrante de la bactérie dont il est spécifique. Nous voilà loin de la théorie de la fixité des espèces !*

En affirmant la nature vivante du bactériophage, corpuscule de la grosseur d'une micelle colloïdale, d'Herelle *en conclut que la vie est le fait, non d'une organisation cellulaire, mais d'un état physico-chimique de la micelle, et pose ainsi sur « le terrain scientifique le problème de l'origine de la vie ».*

Nous ne pouvons et ne prétendons dans ce modeste ouvrage envisager tous ces problèmes.

Dans le service de notre maître le docteur Halphen, *par son inspiration et sous sa bienveillante direction, nous avons pu étudier, grandement aidés par les conseils quotidiens du docteur* Djiropoulos, *quelques applications du bactériophage. Nous nous permettrons d'insister sur tout ce qui a été fait dans notre service.*

Mais il est certain que l'action du principe lytique est fonction de la manière dont on le manie et de la nature de l'infection contre laquelle on l'emploie, bien plus que de la localisation de cette infection. Ce serait restreindre un bien beau sujet que l'envisager sous l'angle étroit de telle ou telle localisation.

Aussi bien ne nous a-t-il pas paru inutile de faire la synthèse des travaux divers, épars, qui se sont multipliés depuis le lumineux exposé effectué par d'Herelle *lui-même il y a quelques années.*

De l'historique de la découverte, nous ne dirons que ce qui est nécessaire pour rendre à son auteur l'hommage qui lui est dû.

Tout en insistant sur les réactions que doit bien connaître le thérapeute, nous ne donnerons sur le bactériophage lui-même, sa nature, sa biologie, que les données essentielles, afin de ne pas faire œuvre trop incomplète, et de situer, en quelque sorte, notre propre sujet : les applications du bactériophage en médecine humaine curative et préventive.

PREMIÈRE PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE

Historique

En 1909, au cours de recherches sur le coccobacillus acridiorum, agent d'épizooties qui sévissent sur les sauterelles, D'HERELLE observa sur les cultures la présence de taches vierges au milieu de colonies confluentes. Il pensa qu'il s'agissait d'un microbe invisible, qui était peut-être le véritable agent de la maladie. De nombreuses expériences, où le phénomène lui avait paru d'abord inconstant, il conclut que celui-ci s'observait toujours avec des filtrats de déjections prélevés au déclin de la maladie.

C'est ce qui l'amena, en août 1916, à examiner chaque jour les déjections d'un malade atteint de dysenterie à bacilles de SHIGA. Quelques gouttes d'un filtrat de ces déjections étaient ajoutées à une culture de SHIGA : « Tant que dura la maladie, tous les tubes, préparés chaque jour de la même manière, donnèrent une culture normale de B. dysentériques. Un jour, le tube préparé la veille resta stérile : renseignement pris, le malade présentait une amélioration notable, bientôt suivie d'une franche convalescence. »

D'HERELLE supposa que l'agent de ce phénomène était virulent non pour le malade, mais bien pour la bactérie. Il préleva donc une goutte de la culture précédemment lysée et l'ajouta à une nouvelle culture. En quelques heures, celle-ci fut lysée à son tour. Plusieurs passages, effectués de la sorte, montrèrent que l'action, loin de s'atténuer, était renforcée par ces passages. Enfin, par ensemencement sur milieu solide, d'HERELLE retrouva la présence de ces taches vierges, de ces « plages » qui avaient autrefois attiré son attention, et constata, par passages en série, qu'elles augmentaient de nombre, jusqu'à ce que, rapidement, aucune culture ne se développât.

C'est à cette dissolution bactérienne spéciale que D'HERELLE donna le nom de Bactériophagie.

En 1915, Twort avait constaté, en ensemençant de la lymphe vaccinale de veau, que les cultures de staphylocoques obtenues présentaient parfois des plages vitreuses, transparentes. Il s'agissait d'une action transmissible en série. C'est le seul phénomène rappelant la bactériophagie qui ait été décrit. Mais l'examen des plages montre que les bactéries y sont fragmentées en fines granulations. Il y a bactérioclasie et non bactériophagie.

Ce n'est pas d'ailleurs une réaction spéciale au staphylocoque, car Gratia a isolé de la pulpe vaccinale un principe qui provoque la bactériophagie typique de ce microbe.

D'Herelle poursuivit l'étude de ce phénomène, fit un séjour d'un an en Indochine, pour y observer les maladies contagieuses locales, et publia, en 1921, un premier ouvrage d'ensemble.

C'est cette publication qui suscita les travaux d'autres chercheurs, bientôt nombreux, et qui détermina confirmations et controverses.

Nature — Mode d'action

Qu'est-ce donc que l'agent de ce phénomène? Ce fut la question qui suscita le plus de discussions. L'accord, aussi bien, n'est pas encore fait.

Pour d'Herelle, nous l'avons vu, il s'agit d'un principe vivant, capable d'assimilation et de reproduction. Invisible au microscope, c'est un ultra-virus, dont les dimensions, déterminées par la filtration, sont voisines de celles d'une micelle de collargol 20 $\mu\mu$.

Pour Kabeshima, ce serait au contraire un principe chimique, un ferment, étranger à la bactérie, qui jouerait le rôle de catalyseur.

D'après Bordet et Ciuca, c'est la bactérie elle-même, qui, viciée, dans des conditions anormales, produirait le principe bactériophage : cette viciation serait héréditaire.

Beaucoup d'auteurs (Gratia, Da Costa Cruz, Feigin) ont pensé que l'agent de la lyse microbienne n'était autre qu'une autolysine contenue normalement dans le corps bactérien.

L'hypothèse de Bail fait intervenir un phénomène purement physique : certains microbes se dissocieraient en éléments extrêmement petits, formeraient une suspension colloïdale et celle-ci agirait sur le protoplasma (lui-même colloïdal) des microbes adultes.

Hadley se base sur le fait, constaté par de nombreuses et récentes expériences, que des microbes peuvent, dans

certaines conditions, revêtir la forme filtrante. Pour lui, nous l'avons vu, le bactériophage serait « le microbe lui-même, à son stade filtrant. »

Enfin, d'après la théorie autogène de WOLLMANN, « des éléments normaux des bactéries, porteurs de propriétés héréditaires, des « pangènes », pourraient après modification (mutation), être mis en liberté par les bactéries, passer de l'une à l'autre, transmettant de proche en proche de nouveaux caractères. La lyse n'est qu'un des caractères du phénomène étudié, le plus évident, il est vrai, non le plus important. » (MOUTON, *Bulletin* Inst. Pasteur).

« En réalité, conclut PHILIBERT, le problème de la nature du bactériophage confine à celui des caractères mêmes de la vie... Pour le médecin, provisoirement, ce qui est inoculable et contagieux est microbien... »

Aussi bien, nous plaçant au point de vue pratique de la thérapeutique, nous en tiendrons-nous à la sage définition de LEVENT : « On peut, en l'état présent de nos connaissances, considérer le bactériophage comme un ultra-virus, capable de parasiter certains microbes, *in vivo* aussi bien qu'*in vitro*, et d'en effectuer plus ou moins complètement la destruction. »

Mécanisme de la Bactériophagie

Cette destruction est visible au microscope : les bactéries augmentent de volume progressivement, et, au bout d'un temps variable, disparaissent brusquement. A l'ultra microscope, on distingue des granules, d'abord épars autour des bactéries, puis on en observe un certain nombre dans la bactérie elle-même. D'HERELLE suppose que ce sont les corpuscules bactériophages. Ceux-ci pénètreraient dans la bactérie, s'y multiplieraient et la feraient éclater.

Cette multiplication permet le passage du principe de culture en culture, « en série », sans atténuation, mais au contraire avec augmentation de son activité. D'HERELLE a pu réaliser ainsi plus de 1.000 passages.

Il s'agit d'une véritable culture, dont le milieu est le protoplasma des microbes vivants : car le bactériophage ne vit pas sur les milieux de culture ordinaires.

Il ne se fixe d'ailleurs pas sur n'importe quel microbe : l'action de chaque bactériophage est spécifique à l'égard d'une ou de plusieurs bactéries déterminées.

Encore y a-t-il des degrés dans l'intensité de cette action : « La qualité du principe bactériophage est le facteur principal du phénomène, la quantité est un facteur

négligeable. Des doses infinitésimales, un dix-milliardième, (voire un cent-milliardième de centimètre cube de filtrat dans les cas favorables) suffisent à provoquer la lyse d'une culture ».

Cultures secondaires, cultures mixtes

Il arrive que dans une culture soumise au bactériophage certaines bactéries possèdent une aptitude spéciale à acquérir la résistance vis-à-vis de ce bactériophage. L'on observe alors le phénomène suivant : le milieu se clarifie par suite de la lyse des éléments non résistants, puis se retrouble à la suite du développement des survivants. On a une culture secondaire.

En réensemençant cette culture, si elle se développe, on a des bactéries résistantes associées à des bactériophages virulents : c'est une culture mixte.

Cette résistance acquise peut être perdue par la bactérie.

Bactériophages actuellement connus

Voici, d'après d'Herelle, la liste des bactériophages déjà isolés :

« On a, jusqu'à ce jour, constaté que les espèces suivantes sont sensibles à la bactériophagie :

B. dysenteriæ (Shiga, Hiss, Flexner).
Bacilles intestinaux divers.
B. gallinarum et Bacilles voisins.
Pasteurella bovis.
B. pestis.
B. typhosus, paratyphosus A et B.
B. suipestifer.
B. enteritidis.
B. typhi murium.
B. coli.
Pneumobacille de Friëdlander.
Bacille de la flacherie.
B. proteus.
Bacille du rouget.
B. diphteriæ.
Bactérie des nodosités des légumineuses.
B. subtilis.
Vibrion cholérique.
Staphylocoques.
Entérocoque.
Streptocoques.

Cette liste n'est pas close. L'on peut actuellement y ajouter le pyocyanique. Récemment, encore, Pflaz isolait un bactériophage virulent pour 17 souches de méningocoques, 5 de gonocoques, 2 de catarrhalis.

La phagothérapie est donc susceptible d'étendre son domaine dans l'avenir.

Actuellement, nombreux sont déjà les bactériophages utilisés en thérapeutique. Nous passerons en revue les plus importantes applications de ce principe nouveau.

LE BACTÉRIOPHAGE CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX

A l'état normal

Le bactériophage existe normalement dans l'intestin de l'homme. Il présente, alors, une virulence plus ou moins faible, pour le coli (ou certaine race de coli) et parfois pour divers microbes de la flore intestinale. Il vit aux dépens de ces éléments, en symbiose avec eux.

Il apparaît chez l'homme 4 à 8 jours après la naissance. Chez les animaux, on trouve également une ou plusieurs races de bactériophages, en général une seule, présentant un pouvoir lytique plus étendu que chez l'homme, puisqu'il agit non seulement sur le coli, mais aussi, en général, sur les bacilles dysentériques, typhiques et paratyphiques. Cette particularité est due sans doute à l'alimentation polluée des animaux : on ne l'observe pas, en effet, chez les animaux de laboratoire.

A l'état pathologique

Qu'une infection se produise dans l'intestin, la virulence du bactériophage présent s'exalte contre l'agent de cette infection, qui présente lui-même une résistance plus ou moins grande au pouvoir lytique. Il y aura donc lutte, si l'on peut dire, entre le bactériophage et le microbe. De l'issue de cette lutte dépendra le sort du malade.

Voici en effet les constatations faites par D'HERELLE sur 51 cas de dysenterie : la virulence s'exalte d'abord pour le coli, puis pour le bacille de SHIGA peu résistant (cultures anciennes), puis pour le bacille de SHIGA isolé des selles au début de la maladie. « Dans tous les cas, les fluctuations de la virulence ainsi que les fluctuations de la résistance de la bactérie marchent de pair avec l'état du malade ».

Et D'HERELLE ajoute : « J'ai eu l'occasion de suivre quatre cas mortels de dysenterie bacillaire : à aucun

moment de la maladie, je n'ai trouvé trace d'activité du bactériophage intestinal vis-à-vis du bacille de SHIGA ».

Mêmes constatations en ce qui concerne les infections typhiques et paratyphiques. En outre, il s'agit là non seulement d'une maladie intestinale, mais d'une septicémie. Eh bien, dans les cas d'hémoculture négative, BECKERICH et HAUDUROY ont observé dans le filtrat du sang la présence d'un bactériophage virulent pour le bacille typhique. Dans quelques cas d'hémoculture positive, ces auteurs ont décelé, en exaltant sa virulence, la présence d'un bactériophage, et, dans tous ces cas, ils ont observé la défervescence du malade deux ou trois jours après l'hémoculture en question. Ils se sont assurés que le bactériophage n'existait pas dans le sang de l'individu normal, et ont ainsi démontré son passage en cas d'infection septicémique.

Le bactériophage se retrouve encore au niveau des lésions localisées : dans les staphylococcies (D'HERELLE, GRATIA), dans les streptococcies (EISHHOFF).

En résumé : « Toutes les conditions de milieu et de caractère étant favorables au bactériophage, la virulence de celui-ci s'exalte immédiatement vis-à-vis de la bactérie pathogène, qui se trouve éliminée dès le début de son développement et sans qu'il en résulte aucun trouble pour l'individu.

« Les conditions étant un peu moins favorables, la virulence du bactériophage s'exalte plus lentement, la bactériophagie se produit avec un long retard, la maladie avorte à ce moment avec quelques symptômes bénins.

« La virulence du bactériophage ne s'exalte que tardivement : la maladie suit son cours jusqu'au moment où la virulence acquise permet une bactériophagie totale : à ce moment les symptômes s'amendent et l'individu entre en convalescence ».

La bactérie peut elle-même devenir résistante. Si sa résistance est favorisée par les conditions du milieu, ou « si enfin le bactériophage reste inerte, la bactérie (sans avoir alors à acquérir la résistance), se développe librement et le malade succombe » (D'HERELLE).

Le bactériophage apparaîtrait donc comme un instrument quasi providentiel de défense. Il n'en est pas toujours ainsi. Dans une première série de faits, la bactérie peut devenir réfractaire au bactériophage. Sa nocivité à l'égard de l'organisme se manifeste alors, et cela d'autant plus qu'elle devient, du même coup, résistante à la phago-

cytose. Ce fait s'observe en particulier pour le coli, hôte habituellement inoffensif de l'organisme.

Dans un autre ordre d'idées, nous savons que les bactéries sont capables de prendre la forme filtrante sous l'influence du bactériophage. Il en est ainsi dans la fièvre typhoïde lorsque le bacille devient réfractaire au bactériophage, comme l'ont montré les travaux de FRIEDBERGER et MEISSNER, complétés par ceux de FEIJIN. Ces formes filtrantes infectent tous les organes et sont susceptibles de jouer un rôle important dans la transmission de la maladie. En ce qui concerne le typhus exanthématique, de même, l'agent serait, pour FEIJIN, la forme micellaire, prise sous l'influence du bactériophage, par le proteus X 19 résistant. Cet auteur a pu, en effet, obtenir un typhus exanthématique typique, transmissible, en inoculant au cobaye le filtrat d'une culture de proteus X 19 résistant additionnée de bactériophage. Le bactériophage serait donc responsable de la transformation d'un germe anodin en une forme pathogène.

Les découvertes de PASTEUR avaient fait attribuer à l'infection microbienne la cause déterminante de la maladie. A cette notion s'était bientôt ajoutée la notion du terrain, plus ou moins réceptif. Il nous faut maintenant tenir compte d'un autre facteur dont la connaissance complète les notions précédentes sans les détruire; ce facteur, bien souvent, pourrait avoir le rôle primordial dans la genèse de nos maux : c'est le rapport entre la virulence du bactériophage et la résistance de la bactérie.

LE BACTÉRIOPHAGE DANS LA NATURE

Sa présence dans les différents milieux

La découverte de D'HERELLE, nous allons le voir, n'a pas moins bouleversé nos connaissances en épidémiologie.

La présence du bactériophage dans l'intestin de l'homme et des animaux a pour corollaire sa présence dans tous les endroits que souillent leurs déjections.

Aussi a-t-il été retrouvé par différents auteurs dans le sol des jardins (DUMAS), dans les rivières, dans les eaux des ports.

Beckerich et Hauduroy en ont trouvé dans l'Ill, dans le Rhin ; Arloing, Sempé et Chavanne dans le Rhône et la Saône, ainsi que dans diverses rivières et dans des puits (bactériophage anticoli, dysentérique, typhique, paratyphique A et B). Dumas a même constaté la présence de bactériophage virulent pour le colibacille ou le Shiga dans l'eau d'alimentation de la ville de Paris. Violle en a trouvé dans l'eau du port de Marseille ; Hauduroy dans le port de Monaco, Fortunato à Messine et à Venise, d'Herelle au large d'Alexandrie (antidysentérique) et au large de l'estuaire du Mékong (anticoli). Morin et Guillerm ont trouvé un principe lytique anti-Shiga dans certaines rivières de la Cochinchine. En plein Océan Indien d'Herelle en a cherché vainement.

Ce bactériophage, si répandu dans tous les milieux naturels pollués, n'y est pas inerte. Fortunato a fait des recherches sur les eaux du Rhône et sur les rivières du Nord de l'Italie. Voici le compte rendu qu'en donne Mouton : « L'eau de certains cours d'eau, qui paraît plus ou moins défavorable au développement de germes bactériens est en réalité plus ou moins riche en bactériophage... La lyse expérimentalement obtenue au moyen des filtrats des eaux est d'autant plus nette, que, dans le point étudié, la pollution bactérienne de l'eau est plus faible, ce qui s'expliquerait précisément par une purification des eaux par la lyse. Racchiusa aurait déjà noté dans la terre une variation inverse des nombres de bactéries et de bactériophages ».

Caldwell également, qui a trouvé des bactériophages dans la plupart des rivières et des puits souillés par des eaux d'égout, constate que ces bactériophages sont très virulents, principalement vis-à-vis du colibacille.

Ces faits sont à rapprocher de certaines constatations faites antérieurement à la connaissance de la bactériophagie : c'est ainsi qu'Eliava, en 1918, avait constaté que « certains échantillons d'eau de la rivière Koura, qui passe à Tiflis, provoquaient une dissolution totale et permanente de cultures de vibrions cholériques » (d'Herelle).

Hankin également avait constaté que les eaux de certaines rivières de l'Inde avaient un réel pouvoir antiseptique vis-à-vis de certains microbes, celui du choléra en particulier.

Bilouët, qui a étudié les eaux de la Deûle, n'attribue pas au bactériophage un rôle important dans leur épuration. Mais il ne faut pas oublier que ces eaux charrient d'abondants déchets industriels.

Son rôle en épidémiologie

Que se passe-t-il lorsque sévit une épidémie, le choléra par exemple? Les malades en période aiguë émettent les bactéries avec leurs selles, et contaminent le milieu ambiant. C'est ainsi que se transmet l'infection. Mais les convalescents, nous l'avons vu (et le fait a été vérifié pour le choléra comme pour la dysenterie) ont, dans leurs déjections, un bactériophage virulent pour le vibrion. Avalé par un individu sain, ce bactériophage le préserve de l'infection, se multiplie aux dépens de la bactérie, et, à son tour, est répandu par les selles de l'individu. C'est ainsi que s'explique l'extinction spontanée d'une épidémie.

D'Herelle racontait récemment le fait suivant : « Il existe à Calcutta un hôpital européen où les malades (les cholériques en l'espèce) ont tous une chambre particulière, où ils reçoivent dans des conditions très confortables les soins de nurses éduquées, et un hôpital indigène qui recueille tous les mendiants et où les lits sont côte à côte dans les pires conditions d'hygiène. Eh bien, au cours d'une épidémie de choléra, à l'hôpital européen la mortalité s'est élevée à 89 %, alors qu'à l'hôpital indigène elle n'était que de 32 %. Voilà l'explication de ce fait paradoxal : les malades de l'hôpital indigène, entassés les uns contre les autres, se contagionnaient, mais ne pouvant prendre le choléra puisqu'ils l'avaient, ils prenaient du bactériophage chez les convalescents du voisinage, bactériophage déjà adapté, d'où guérisons plus nombreuses. J'ai répété le fait expérimentalement dans les villages de l'Inde ».

Nous retrouvons donc, dans le foyer d'épidémie comme au sein de l'organisme malade, la même lutte entre le bactériophage et la bactérie, l'intervention du même facteur: le rapport entre la virulence du principe lytique et la résistance du microbe.

Mêmes constatations dans la dysenterie bacillaire. D'Herelle a observé à plusieurs reprises que les personnes vivant au contact de dysentériques et échappant elles-mêmes à la maladie, avaient dans leur intestin un bactériophage virulent pour le bacille de Shiga. Certaines de ces personnes avaient présenté une diarrhée bénigne, manifestation abortive de l'infection certainement : dans 24 cas de ce genre, au cours de l'épidémie de 1918 dans la région parisienne, d'Herelle a isolé des selles un bactériophage d'une virulence *forte* ou *extrême* vis-à-vis du Shiga.

Des travaux qu'il a entrepris sur différentes infections

humaines et animales, d'Herelle peut conclure : « Qu'il s'agisse d'une maladie purement intestinale comme la dysenterie bacillaire, d'une maladie intestinale et septicémique comme la typhose aviaire, d'une septicémie pure comme le barbone du buffle, ou d'une septicémie avec localisations ganglionnaires comme la peste, le comportement du protobe bactériophage en milieu épidémique est semblable ». Notons, en ce qui concerne la peste bubonique, que la recherche du bactériophage porte sur les excréments du rat. L'homme est inoculé par la puce du rat. C'est donc de l'épizootie murine que vient tout le mal, et, hormis les cas de peste pulmonaire, c'est sa marche qui influe sur l'épidémie humaine. La recherche du bactériophage sur des excréments de rats est d'ailleurs une excellente façon de dépister la contamination murine.

En effet, de même que le bactériophage, anti-Shiga par exemple, n'apparaît chez l'homme qu'au moment d'une infection dysentérique ou d'une épidémie, tous ces bactériophages dont nous venons de parler (antigallinarum, antipesteux, etc.) n'apparaissent qu'en cas de contamination.

A côté de la notion classique de la maladie transmissible apparaît donc la transmissibilité de la guérison. Notion nouvelle? Mais dans l'antiquité, au moyen-âge, on croyait à la « transmission » de la guérison. Et il est piquant de rappeler le remède que préconisaient les anciens auteurs contre la dysenterie : les déjections de convalescents !... Et ils recommandaient de prendre les premières selles non sanglantes.

DEUXIEME PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE EN MÉDECINE PRÉVENTIVE

A la lumière de ces notions nouvelles, l'on devait songer à utiliser le bactériophage comme agent d'immunité, aussi bien dans la nature que chez l'individu.

LE PROBLÈME DES EAUX

« D'Herelle, écrit Tanon, a employé avec succès le bactériophage à titre préventif aux Indes, en en versant des cultures dans les puits, et en laissant boire cette eau ».

Cette méthode peut rendre des services en France, dans certaines régions, telle la Bretagne, où se rencontrent assez fréquemment des cas de dysenterie. Combien de gens accepteront volontiers de purifier ainsi leurs puits, qui ne s'astreindraient pas à faire bouillir leur eau régulièrement, où à pratiquer une désinfection chimique correcte!

Hauduroy souhaite l'addition quotidienne « aux eaux de consommation d'une ville du bactériophage anti-typhique ». Un tel procédé nous semble plus aléatoire. Le bacille d'Eberth, ne l'oublions pas, appartient à une race hétérogène, et certaines souches pourraient échapper à l'action de notre bactériophage. D'autre part, beaucoup de grandes villes emploient des procédés de stérilisation par les antiseptiques, qui détruiraient le bactériophage aussi bien que le microbe. Il n'en est pas de même après filtration, mais la filtration, si elle est bien faite, suffit. Et cependant, malgré les précautions prises, des épidémies se déclarent. Si l'on découvre un bactériophage capable de lyser toutes les souches de B. typhique, le procédé ne sera pas sans intérêt, et nous pourrons en espérer les mêmes succès que dans la dysenterie.

Remarquons d'ailleurs que le fait de répandre le bactériophage dans les eaux de consommation a pour résultat

non seulement de purifier ces eaux, mais encore de faire absorber le bactériophage par des individus qui peuvent être eux-mêmes infectés, et en tirer ainsi grand bénéfice.

Nous pouvons encore entrevoir une autre application du principe lytique : Bilouët a montré que le bactériophage « non influencé par les fermentations et désintégrations en milieu aérobie ou anaérobie »..., « se comporte de façon identique dans une fosse septique, dans un lit bactérien, ou dans une installation de boues activées. Partout le bactériophage amené par les eaux usées traverse les appareils et se retrouve dans leurs effluents... Le bactériophage trouvé à la sortie des appareils a toutes les qualités qu'il possédait dans les eaux d'apport et particulièrement son activité vis-à-vis des germes pathogènes.

« Il resterait maintenant à rechercher si en ensemençant de parti pris les eaux issues des fosses septiques avec un bactériophage polyvalent, entraîné vis-à-vis des microbes pathogènes de l'intestin, on n'obtiendrait pas l'épuration microbienne pratique recherchée depuis si longtemps ».

Cette idée, originale et séduisante au premier abord, pourrait se heurter en pratique à deux ordres de difficultés : la nécessité d'un contact étroit entre le principe lytique et le microbe ; le prix de revient d'un bactériophage à virulence suffisamment exaltée pour que l'on puisse lui accorder quelque crédit.

L'IMMUNISATION INDIVIDUELLE

A. **Immunité générale**

L'immunité conférée à l'individu par l'administration d'une suspension de bactériophage peut être exogène ou endogène (d'Herelle).

En effet, la suspension de bactériophage est un élément complexe. Elle contient : 1° le bactériophage lui-même ; 2° les produits de la lyse microbienne, c'est-à-dire les corps microbiens eux-mêmes, lysés par ce bactériophage ; 3° le milieu de culture dans lequel s'est effectuée cette lyse.

Les deux premiers éléments sont, bien entendu, les seuls à nous intéresser pour le moment. Le troisième est à signaler, cependant, en raison des réactions (chocs, etc.)

que pourrait produire l'introduction de certaines substances dans l'organisme.

1° L'immunité dite exogène est produite par le bactériophage lui-même, qui se comporte dans l'organisme comme un hôte bienfaisant. Si l'individu est contaminé par la bactérie correspondant à ce bactériophage, celui-ci, immédiatement, la lyse, se multiplie à ses dépens, et l'immunité ainsi réalisée persiste jusqu'à ce que cesse l'infection. C'est une immunité passive. Immédiate, elle est malheureusement temporaire, car nous le verrons, en l'absence du microbe aux dépens duquel il vit, le bactériophage est éliminé de l'organisme en 24 heures environ.

Ce mode d'immunisation n'est donc à employer qu'en période d'épidémie, chez des sujets contaminés ou sur le point de l'être.

2° L'immunité endogène est produite par le deuxième élément, le lysat microbien. La bactériophagie, en effet, n'a pas fait perdre à la substance microbienne son pouvoir antigène. Ce lysat se comporte donc comme un véritable vaccin, susceptible de déclancher dans l'organisme la production d'anticorps. Ceci, comme toujours en pareil cas, après un temps variable d'incubation. C'est une immunité active : non immédiate, elle est durable.

Elle peut donc être employée, en milieu d'épidémie, mais pour une prémunition à longue échéance.

Ajoutons que l'immunité ainsi déclanchée est non seulement anti-microbienne, mais parfois même, fait paradoxal, anti-toxique.

Nous allons donner un exemple, très net, de chacun de ces modes d'immunisation, en faisant appel à la médecine vétérinaire, car aucun essai malheureusement n'a été fait chez l'homme.

1° *Immunité exogène : la Typhose aviaire.*

L'on sait que cette affection, due à des microbes divers (B. gallinarum, Jeffersonii, pullorum A et B, Pfaffi, Rettegerei) provoque des épizooties qui déciment les poulaillers, et tue les animaux atteints dans la proportion de 95 % à 100 %. Des nombreuses expériences faites par D'Herelle, nous citerons les deux suivantes :

a) Début de l'épizootie en août 1919. Le 2 octobre, 110 poules sur 160 ont succombé. Les 40 survivantes, dont 5 déjà atteintes, sont inoculées avec la suspension de bactériophages. Les 5 poules malades guérissent, l'épizootie cesse brusquement et définitivement à partir du jour même de l'immunisation.

Je passe sur une quinzaine d'observations analogues recueillies par d'Hérelle en 1919 et 1920, pour ne mentionner que la suivante, qui confirme le rôle du bactériophage et sa spécificité :

b) Début de l'épizootie le 4 février; du 4 au 10, 10 poules succombent. Le 10 février, les 48 survivantes sont inoculées à l'aileron avec 0 cc. 5 de suspension de bactériophage anti-gallinarum, comme toutes les poules précédentes.

L'épizootie continue son cours. 5 poules meurent du 10 au 17. Le 17 février, les 43 poules qui restent sont inoculées avec 0 cc. 5 d'un mélange de 4 races de bactériophage respectivement actives contre B. gallinarum, B. pullorum A et B, et B. Pfaffi. L'épizootie cesse brusquement à partir du moment même de la seconde vaccination.

L'examen du sang d'une poule morte dans un poulailler voisin montra que le germe en cause était le B. Pfaffi.

2° *Immunité endogène (anti-microbienne) : le Barbone du buffle.*

Les expériences de d'Herelle sur ce sujet ont été faites en milieu indemne d'épidémie. Pendant 24 heures les animaux ont présenté une immunité exogène due à la présence du bactériophage même dans leur organisme, puis ils redevinrent réceptifs à la maladie jusqu'au moment où s'établit l'immunité active (au bout d'un temps variable suivant la dose de suspension inoculée, et d'autant plus court que cette dose était plus faible). Voici les résultats obtenus avec une dose minime :

Huit taurillons reçoivent 1 /25e de centimètre cube de suspension de bactériophage. Ils sont éprouvés après un nombre de jours variable, par l'inoculation de 5 doses sûrement mortelles de culture virulente :

Taurillon 107 :	éprouvé après	1 jour :	résiste sans réaction.	
— 103 :	—	1 —	—	
— 106 :	—	2 jours :	meurt 36 h. après inoculat.	
— 101 :	—	3 —	— 28 h.	—
— 83 :	—	4 —	résiste sans réaction.	
— 84 :	—	4 —	—	
— 104 :	—	5 —	—	

Le dernier taurillon est éprouvé 60 jours après l'injection immunisante par l'inoculation de 50 doses sûrement mortelles de la bactérie du barbone : il résiste sans présenter aucun trouble (d'Herelle).

Ajoutons que 12.000 buffles ont été vaccinés en Indochine par les soins de Le Louët. En septembre 1923, une communication de cet auteur indiquait qu'aucun « des 12.000 buffles n'avait contracté la maladie si fréquente

pourtant en Indochine... Depuis lors, les vaccinations ont continué : actuellement la mortalité des buffles par barbone est nulle, et, d'après Le Louet, il semble que les foyers soient éteints. Je crois que tout commentaire est inutile. » (d'Herelle).

3° *Immunité endogène (anti-toxique) : la Dysenterie.*

Les recherches n'ont malheureusement été faites que sur le lapin (réfractaire à la dysenterie bacillaire, mais sensible à la toxine).

Voici les résultats obtenus par d'Herelle, à la suite d'une série d'expériences :

« Le lapin est immunisé contre deux doses sûrement mortelles de cultures de B. dysentérique de Shiga par l'injection de 0 cc. 25 d'une suspension de bactériophage anti. L'immunité anti-toxique est établie six jours après l'injection. Elle persiste au moins pendant trois mois ».

Kabeshima, d'une part, Flu et Sardjito d'autre part, ont obtenu des résultats analogues.

Il serait vraiment souhaitable que des essais soient entrepris chez l'homme. Le moins qu'on en puisse dire est qu'ils seraient sans danger : « L'innocuité absolue de l'injection de suspension de bactériophage anti-Shiga, qui contient pourtant la substance des corps bacillaires à l'état dissous, montre bien que ces substances subissent de profondes modifications, sous l'influence des protobes bactériophages ; ces nouvelles substances jouissent pourtant d'un pouvoir immunisant spécifique beaucoup plus considérable que les substances primitives : les expériences sur le lapin et surtout les exemples fournis en ce qui concerne l'immunisation contre le barbone le démontrent sans aucun doute possible.

La vaccination préventive contre la dysenterie bacillaire au moyen de suspensions de bactériophage anti-dysentérique est donc applicable à l'homme » (d'Herelle).

B. **Immunité locale**

Le bactériophage, appliqué localement, constitue évidemment par lui-même un agent d'immunisation là où il se trouve, et tant qu'il est présent. Nous n'y revenons pas.

Mais nous voulons rappeler la théorie bien connue de l'immunité locale de Besredka : chaque microbe pathogène possède une affinité élective pour tel ou tel tissu de l'organisme. Des anti-virus (vaccins locaux) spécifiques,

adsorbés par les cellules du tissu au contact duquel ils se trouvent, rendent ces cellules réfractaires à l'infection par le microbe correspondant.

Besredka, chauffant une suspension de bactériophages à 100° pour éliminer l'action du principe lytique, a montré que le lysat microbien jouit des propriétés d'un anti-virus. Cet auteur a même voulu ramener à ce fait toute l'action du bactériophage. Une telle conclusion nous semble vraiment impossible à admettre. Rosenthal, qui a fait récemment des recherches sur ce sujet, aboutit en clinique à des conclusions opposées : le bactériophage et l'antivirus ont chacun leur mode d'action.

Il faut néanmoins savoir gré à Besredka d'avoir mis en lumière une nouvelle propriété des suspensions de bactériophage.

TROISIEME PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE EN THÉRAPEUTIQUE

Principes généraux

La thérapeutique par le bactériophage, entreprise lorsqu'elle est indiquée et bien conduite, peut donner des succès rapides et nombreux. Elle est, en tous cas, rigoureusement inoffensive. Par contre, faite au hasard, elle donnera un pourcentage beaucoup moindre de résultats heureux, et elle pourra même parfois provoquer des aggravations de la maladie.

Il importe donc de bien connaître ce qu'on en peut attendre, et les réactions qu'elle est susceptible de provoquer, tant dans l'organisme malade que chez la bactérie incriminée.

De là découlent les indications générales du traitement et les précautions à prendre.

C'est ce que nous nous proposons d'exposer dans ce chapitre.

Indications générales de la Bactériophagothérapie

Le bactériophage est un principe anti-microbien. Il n'a aucune espèce d'action sur les cellules de l'organisme. Il n'agira donc sur les lésions organiques que d'une manière indirecte, en supprimant l'infection qui peut les entretenir. Il a d'ailleurs sur les antiseptiques cette appréciable supériorité de ne s'attaquer exclusivement qu'au microbe, sans mortifier ni irriter le moins du monde les tissus.

Il n'est pas sans intérêt d'insister sur cette particularité, à l'heure actuelle, où les chirurgiens s'efforcent de recourir le moins possible aux agents qui, en détruisant le microbe, détruisent également les cellules vivantes de l'organisme et retardent la cicatrisation.

Principe anti-microbien, le bactériophage est spécifique. Il va sans dire qu'en présence d'une infection, nous déterminerons la bactérie à laquelle nous avons à faire, pour lui opposer son bactériophage. Mais ce n'est pas suffisant.

Pour certaines espèces, tels les bacilles dysentériques, le B. de Yersin « un quelconque bactériophage virulent pour une souche l'est également pour toutes les autres, pourvu qu'il s'agisse de souches normales, c'est-à-dire présentant tous les caractères de l'espèce ». Ce sont les espèces homogènes.

Mais il est une autre catégorie (B. typhique, paratyphique, coli, staphylo, etc.). Ce sont les espèces hétérogènes : « pour celles-ci, une race donnée de bactériophages est virulente pour un certain nombre de souches, tandis que d'autres souches sont absolument insensibles ; mais ces souches insensibles sont sensibles à l'action d'autres races (D'HERELLE).

Mais, de même que le bactériophage intestinal banal peut devenir virulent pour une espèce bactérienne quelconque envahissant le tube digestif, et de même que l'on peut *in vitro* faire acquérir la virulence à un bactériophage pour de nouvelles espèces, l'on peut étendre la virulence d'un bactériophage à différentes souches d'une espèce hétérogène, alors que celui-ci n'en lysait primitivement qu'une seule. C'est peut-être l'explication de certains faits constatés par RAIGA et sur lesquels nous reviendrons.

Si nous avons à faire à une espèce homogène, nous lui opposerons le bactériophage correspondant. S'il s'agit au contraire d'une espèce hétérogène, les choses ne sont plus si simples : il nous faudra, en principe, nous assurer que le bactériophage dont nous disposons agit sur la souche microbienne en cause, par une expérience *in vitro*.

Cette condition pourrait être facilement réalisée, semble-t-il, par l'emploi d'auto-bactériophages, préparés avec le microbe même du malade. Cette méthode, en réalité, a des indications bien déterminées, que nous soulignerons au passage. D'une façon générale, elle n'est praticable que si une thérapeutique d'extrême urgence ne s'impose pas, car la préparation d'un auto-bactériophage demande quatre jours au minimum.

Il faut, enfin, ne s'adresser qu'à des races de bactériophages possédant une très grande virulence : des échecs nombreux ont été observés, faute de respecter cette règle. Je n'en veux pour preuve que les échecs de DA COSTA

Cruz au début de ses essais sur la phagothérapie anti-dysentérique, dont il devait par la suite obtenir des résultats splendides. Mais je n'insiste pas sur ce point : la préparation d'une suspension de bactériophage thérapeutique ne peut être faite, à mon avis, que par un laboratoire spécialisé.

En résumé, en présence d'une infection, nous ne pourrons songer à la phagothérapie que dans les conditions suivantes :

1° Après avoir agi sur les lésions organiques susceptibles d'entretenir l'infection (obstruction de l'uretère dans une pyonéphrose, par exemple).

2° Si nous disposons du bactériophage indiqué, d'après les principes précédents, contre l'agent microbien incriminé.

Ces conditions réalisées, la phagothérapie ne présente pas de contre-indications. Son efficacité pourra être diminuée, cependant, par une réaction de l'organisme contre le bactériophage, qu'il importe de bien connaître.

Les Antiphages

Il est, en effet, des cas où un bactériophage, actif *in vitro*, se montre impuissant *in vivo*.

Ces faits, nombreux et bien connus, ont amené Rosenthal à se demander « si ces échecs n'étaient pas causés par un pouvoir empêchant du sérum sanguin vis-à-vis du principe lytique. Quelques expériences vinrent confirmer cette hypothèse ».

P. Rosenthal a pu mettre en évidence deux sortes de principes empêchants qu'il appela les antiphages.

Les uns agissent sur le bactériophage en inhibant son pouvoir lytique : ce sont les antiphages directs. Les autres agissent sur la bactérie en la rendant résistante au bactériophage : ce sont les antiphages indirects. Il est facile de les mettre en évidence *in vitro*.

Historique, nature et propriétés des antiphages.

Bordet et Ciuca, faisant à un lapin plusieurs injections successives de coli-bactériophage, ont constaté l'apparition dans le sérum de ce lapin de propriétés anti-bactériophages. Par injection de cultures pures de colibacilles, aucune propriété anti-bactériophage n'apparaissait; au contraire,

les injections de cultures mixtes de coli (bactériophage et bacille en symbiose) provoquaient cette propriété.

Le bactériophage, concluaient donc Bordet et Ciuca, se comporte comme un antigène.

Par analogie avec les sérums antirabique, antivaccinal, et, d'une façon générale « anti-protobes » quelconques, d'Herelle a montré que la neutralisation du bactériophage n'était pas due à l'intervention d'une sensibilisatrice et d'une alexine, mais d'une substance unique, à laquelle il a donné le nom général d'antiviruline. Il ne s'agit pas d'autre chose, semble-t-il, que de ce que nous appelons, dans le cas particulier, les antiphages.

D'Herelle a montré, en effet, qu'elle agissait non en détruisant, mais en inhibant les bactériophages. Pour Kimura, elle agirait en « empêchant la fixation des corpuscules sur les bactéries ». C'est bien le double mode d'action des antiphages, directs et indirects.

Cette substance est thermostabile; elle résiste à 75° (Prausnitz).

Origine des antiphages.

Quelle est l'origine de ces antiphages? Il est possible de déterminer leur apparition, par un emploi abusif des injections de bactériophage. Mais la répétition de ces injections, ce n'est là qu'un fait particulier, une expérience de laboratoire chez l'animal ou une maladresse thérapeutique chez l'homme. Les antiphages se rencontrent, en apparence spontanément, chez bien des malades. Raiga a trouvé « dans les antécédents récents de malades porteurs d'antistreptophages et cela avec un pourcentage assez impressionnant, une vaccination quelconque par vaccin antistaphylococcique, par auto-vaccin, ou par bouillon vaccin polyvalent ». (N'oublions pas cependant qu'une telle thérapeutique est fréquemment employée dans les furonculoses chroniques).

Quoi qu'il en soit, nous n'avons à l'heure actuelle aucune donnée précise sur l'origine des antiphages.

Rôle des antiphages.

1° *En pathologie générale.* — Leur rôle, un peu mieux connu, est important, puisqu'ils peuvent influer sur les deux facteurs qui conditionnent, d'après d'Herelle, l'évolution d'une infection : la virulence du bactériophage et la résistance de la bactérie.

Leur présence, on le comprend, ne peut qu'entraver la

lyse microbienne. C'est donc, dans une infection, un facteur de gravité ou de chronicité.

Raiga, qui les a fait rechercher systématiquement dans plus de 600 cas de suppuration, et en particulier de staphylococcies, a constaté que leur présence coïncidait toujours « d'une part, avec les guérisons lentes ou difficiles, d'autre part avec les récidives de staphylococcies ». Voici, en outre, les constatations de Rosenthal : « Dans les cas aigus de furonculose, la recherche de l'antiphage a été négative ou faiblement positive. Un cas d'anthrax particulièrement sévère a présenté d'emblée un pouvoir anti encore actif à 1 p. 2.000. Dans la furonculose récidivante, nous avons toujours trouvé un anti plus ou moins actif. Dans les cas récents de colibacillurie, la recherche de l'anti a été négative ou faiblement positive; en général positive ou plus active dans les cas anciens ».

Les antiphages, d'une façon générale, sont spécifiques (Rosenthal). Leur action n'entrave la lyse que du microbe correspondant. D'Herelle, ainsi qu'Otto et Wolff, étudiant les propriétés du « sérum anti-bactériophage », ont prouvé qu'il s'agit d'une « spécificité de virulence, et non pas de race ». Nous définirons donc un antiphage par le nom de la bactérie dont il empêche la lyse.

Il est possible, cependant, qu'il existe, suivant l'expression de Raiga, « une inter-dépendance, au point de vue des antiphages, entre deux germes morphologiquement et pathologiquement différents ».

Au cours de ses observations de staphylococcies rebelles ou récidivantes, cet auteur a en effet constaté fréquemment la présence d'anti-streptophage, seul ou associé à l'anti-staphy. Chose curieuse, c'est même l'anti-streptophage qui jouerait le rôle le plus important. L'association des deux principes se rencontrerait dans les cas de suppuration les plus graves.

2° *En thérapeutique.* — Maintenant que nous connaissons l'action des antiphages sur le bactériophage de l'organisme, c'est-à-dire, en étant un peu schématique, sur l'évolution spontanée de la maladie, il nous faut bien connaître comment ils agissent sur le bactériophage qu'introduit le thérapeute. Deux cas sont à distinguer (Raiga) :

1° Le bactériophage est introduit par la voie parentérale. Il ne peut atteindre le foyer d'infection que par la voie circulatoire, et, bien entendu, se montre totalement inactif si le sérum contient des antiphages. En ce cas, la voie parentérale est à proscrire : l'introduction de bactériophage

par cette voie serait inutile. En outre, nous le verrons, elle serait dangereuse.

2° La suspension de bactériophage est appliquée *in situ*. Raiga a montré qu'alors, même s'il y a des antiphages dans le sérum sanguin, la guérison est fréquemment obtenue. Mais, tandis qu'en l'absence d'antiphages, le bactériophage introduit dans un abcès par exemple diffuse ensuite dans la périphérie du foyer et se répand dans l'organisme, en présence d'antiphages, au contraire, l'action du bactériophage reste strictement localisée à l'intérieur de la membrane pyogène.

Ceci se comprend aisément en cas d'antiphages directs, agissant sur le bactériophage lui-même. La question est plus délicate en ce qui concerne les antiphages indirects, qui confèrent une propriété à la bactérie elle-même, indépendamment, bien entendu, de la voie d'introduction du principe lytique. Pour Raiga, il se ferait, en ce cas, une adaptation de la virulence du bactériophage à la résistance exaltée de la bactérie. La chose, nous le savons, est parfaitement possible. Raiga, cependant, a vu survenir des guérisons bien avant que l'on ait réussi, *in vitro*, la lyse du microbe en cause. L'adaptation du bactériophage est-elle plus rapide *in vivo* qu'*in vitro*? Pourquoi ne pas l'admettre? Mais ne peut-on supposer également que le lysat microbien introduit en même temps que le bactériophage et qui se comporte comme un anti-virus, ainsi que l'a démontré Besredka, peut être le vrai facteur de ces guérisons paradoxales.

Celles-ci d'ailleurs, ne surviennent pas toujours. C'est ainsi que nous-mêmes, injectant du bactériophage *in situ* dans les phlegmons de l'amygdale, avons été gênés par la présence d'antiphages; il s'agit, il est vrai, d'un cas particulier : ces échecs peuvent s'expliquer à notre avis, par la riche vascularisation de la région, d'une part, et peut-être aussi par une technique insuffisamment mise au point au début, puisque nous injections souvent, volontairement ou non, dans la région voisine de l'abcès, mais non en pleine poche purulente.

Quoi qu'il en soit, nous médecins, nous retiendrons ceci : en cas d'antiphages, éviter la voie parentérale; ne pas hésiter à employer l'application ou l'injection *in situ*, qui nous donneront, dans la majorité des cas, un résultat favorable, et que nous pourrons au besoin compléter, soit par application d'antivirus, soit, plus simplement, en essayant de lutter efficacement contre les antiphages.

La thérapeutique des antiphages.

Les antiphages directs sont efficacement combattus par l'emploi de l'auto-hémothérapie (Rosenthal, Raiga). C'est peut-être l'une des raisons du succès, indiscutable quoique encore inexpliquable, de cette méthode (Raiga).

Quant à l'antiphage indirect, il n'est possible de le combattre que par adaptation du bactériophage à celui-ci (Rosenthal). Pratiquement, nous l'avons vu, nous pourrons souvent laisser cette adaptation se faire *in vivo*... ou laisser agir les antivirus introduits avec le bactériophage.

Tout récemment, enfin, Raiga a employé un nouveau procédé qui lui a donné de bons résultats : il commence par introduire dans les veines 1/2 cc. de la suspension de bactériophage, de façon à saturer, en quelque sorte, les antiphages, ou tout au moins à diminuer leur action. Ceci fait, il institue son traitement par le bactériophage comme bon lui semble.

L'emploi de l'auto-hémothérapie a marqué un progrès considérable pour la phagothérapie. L'on peut, sans même rechercher la présence ou l'absence d'antiphages, l'employer systématiquement, soit en même temps que l'on institue le traitement par le bactériophage, soit après une première tentative infructueuse.

Recherche des antiphages.

Néanmoins, la recherche des antiphages est facile : elle permet de poser un pronostic quant à l'évolution de la maladie et au résultat de la phagothérapie, et elle donne une indication majeure quant à la conduite du traitement. Aussi ne nous paraît-il pas inutile d'indiquer le procédé employé par Rosenthal.

Recherche de l'antiphage direct. — Un tube contenant 10 cc. de bouillon stérile reçoit X gouttes d'un bactériophage homologue de la bactérie infectante, plus 2 gouttes de sérum à examiner. Il est ensuite porté à l'étude à 37° pendant 2 heures. Trois tubes de bouillon sont ensemencés avec la bactérie du malade, si elle est lysable, sinon avec la bactérie lysable de même espèce de collection. Le premier tube sert de témoin; le second reçoit le bactériophage normal; le troisième le bactériophage qui a été mis en contact pendant 2 heures avec le sérum. Si la bactériophagie a lieu comme dans le deuxième tube, il n'y a pas d'antiphages; un retard dans la bactériophagie prouve un antiphage faible; s'il n'y a pas de différence avec le tube de culture témoin, un antiphage très actif.

Antiphage indirect. — Une émulsion de la bactérie lysable reçoit 2 gouttes de sérum, puis est portée pendant 2 heures à l'étuve à 37°. Deux tubes de bouillon sont ensemencés avec cette

émulsion: le premier servira de témoin du développement de la culture; le second recevra, en plus, du bactériophage normal. Un autre tube est ensemencé avec la bactérie lysable et son bactériophage normal et servira de témoin. Si la bactériophagie a lieu, comme dans les témoins normaux, il n'y a pas d'antiphage indirect; un retard indiquera un antiphage faible; la résistance complète de la bactérie indiquera un antiphage indirect prononcé.

L'Antiphylaxie

Les antiphages, nous semble-t-il, peuvent être les responsables du phénomène de l'antiphylaxie, au moins en partie.

Ce phénomène, mis en évidence par D'HERELLE, consiste en une hypersensibilisation de l'organisme, par des injections répétées de bactériophage, vis-à-vis de l'action de la bactérie correspondante. Les expériences d'HAUDUROY, à ce point de vue, sont très démonstratives : cet auteur fait à de jeunes lapins 7 injections de 2 cc. d'une suspension de staphy-bactériophage. Des témoins reçoivent des injections de bouillon. Voici les résultats obtenus : certains animaux succombent très rapidement, avant même parfois que la série d'injections ait été terminée. A l'autopsie, ils présentent, d'une façon constante, une quantité d'abcès miliaires sous-cutanés (sans aucune lésion des organes). D'autres animaux résistent, mais succombent en 24 heures à la suite de l'injection intraveineuse d'une dose non mortelle de staphylocoques, qui laisse en vie les témoins.

Ces derniers présentent une immunité naturelle. La sensibilisation est donc capable de détruire cette immunité.

Ne faut-il pas rapprocher ce fait de la présence constante d'antiphages chez les malades atteints de staphylococcies graves ou récidivantes? Mais alors faut-il admettre que les antiphages aient parfois une action si efficace qu'ils soient capables de détruire complètement l'immunité naturelle? Ce n'est pas impossible.

L'intervention des antiphages semble plus difficile à admettre dans l'expérience de D'HERELLE, qui a montré que les injections répétées de Shiga-bactériophage sensibilisaient l'animal à la toxine même du microbe.

Quoi qu'il en soit, le médecin doit retenir de ce fait un nouveau danger de l'abus du bactériophage en injections : la sensibilisation du malade au microbe infectant et à sa toxine.

Les voies d'introduction

Le bactériophage est susceptible d'être introduit partout dans l'organisme. L'essentiel est qu'il soit au contact de la bactérie pathogène. Néanmoins, nous savons qu'il a non seulement une action locale, mais encore une action générale. D'autre part, nous savons que certaines voies d'introduction, à côté d'avantages incontestables, ont des inconvénients sérieux. Il faut donc savoir discerner les indications de chaque méthode.

1° *Introduction « in situ ».*

a) Le bactériophage est fréquemment employé en applications locales, sous forme de pommade, dont l'excipient est miscible à l'eau (Wagon), ou simplement en pansement, au moyen d'une mèche ou d'une compresse de gaze imbibée de bactériophage. L'action du principe lytique est strictement localisée à la région ainsi pansée, mais le procédé est absolument inoffensif. L'action du pansement peut être complétée en faisant localement de petites scarifications pour faciliter la pénétration du bactériophage dans le tissu (Blum et Peyre, Camus).

b) La ponction d'un abcès, avec du bactériophage, a été faite par Raiga. Nous savons que, dans ces conditions, le bactériophage peut diffuser dans l'organisme, à moins qu'il n'y ait des antiphages : son effet reste alors purement localisé. Là encore, aucun danger de créer dans le sérum des propriétés anti-bactériophagiques.

Mais il est souvent nécessaire d'aspirer préalablement le pus et de l'évacuer, car la surpression créée par l'introduction du liquide thérapeutique peut amener la fistulisation de l'abcès, soit par l'orifice de ponction, soit ailleurs. Il importe donc de choisir un trocart assez large pour laisser passer le pus parfois grumeleux. Opérant sur des abcès du sein, Raiga a dû utiliser l'appareillage de Calvé (après avoir fait tailler en biseau l'extrémité du trocart).

Il ne faut pas piquer directement en plein abcès, car un orifice peut persister et donner une fistule. L'on enfonce obliquement le trocart, en tissu sain, à une petite distance de l'abcès, que l'on atteint ainsi indirectement. Ce procédé a d'ailleurs l'avantage de permettre une anesthésie locale préalable, ce qui n'est pas à dédaigner.

Après avoir évacué tout ou partie du pus, on instille quelques centimètres cubes de suspension de bactériophage et l'on retire le trocart en laissant tomber encore

quelques gouttes de bactériophage dans le trajet de la ponction. Aucune fistulisation secondaire, aucune réaction n'ont été observées par Raiga.

Ce procédé est évidemment susceptible de toutes les variantes nécessaires : c'est ainsi que des pustules peuvent être traitées par ponction et injection de quelques gouttes de bactériophage au moyen d'une aiguille fine, comme l'ont fait Ribadeau-Dumas et Mlle Le Flem pour des pyodermites, Blum et Peyre pour de l'acné.

c) Les instillations vésicales et pyéliques ont été souvent employées dans les infections urinaires. Là encore, aucun inconvénient.

Voici les particularités relatives à l'instillation vésicale : on met une ampoule d'environ 10 cc. de bactériophage dans 50 cc. d'eau bouillie, froide ou légèrement tiède, et, après avoir fait vider la vessie, on pratique l'instillation. Prier le malade de garder le liquide le plus longtemps possible : deux heures au minimum (en restant couché il évitera en général l'envie d'uriner).

En ce qui concerne l'instillation pyélique, on utilise 2 à 5 cc. de suspension de bactériophage, suivant la capacité du bassinet (Francfort).

D'autres procédés d'introduction *in situ*, qui participent peut-être aux avantages et aux inconvénients de la voie parentérale, ont été employés :

d) Injection de bactériophage au moyen d'une seringue et d'une longue aiguille de 7 cc. environ, dans les phlegmons de l'amygdale (Halphen);

e) Lavage de la plèvre par une suspension de bactériophage (Ribadeau-Dumas);

f) Injection intra-rachidienne (Ribadeau-Dumas et Fleury). Nous reviendrons sur ce cas, le seul que nous connaissions.

2° *Ingestion.*

L'introduction *per os* du bactériophage peut être une façon d'atteindre directement une infection de l'appareil digestif. Le bactériophage ingéré se retrouve dans les déjections, au bout de quelques heures. S'il ne trouve pas dans l'organisme la bactérie correspondante, il est éliminé complètement en quelques jours. Il en est de même après la guérison. Mais son action n'est pas localisée. Il peut, non pas spontanément, mais à la faveur d'une infection, franchir la paroi intestinale et se répandre dans l'organisme

(d'Herelle). Il est donc susceptible d'action locale et générale.

Cette méthode, comme celle des applications *in situ*, est rigoureusement inoffensive. D'Herelle, au début de ses recherches sur la dysenterie, l'a expérimentée sur lui-même. Elle ne donne pas lieu aux propriétés anti-bactériophagiques ni à l'antiphylaxie. Elle a l'inconvénient de posséder une efficacité bien moindre sur les infections qui ne sont pas localisées au tube digestif. Cette moindre efficacité peut d'ailleurs être compensée par la continuité du traitement : dans une furonculose rebelle, par exemple, l'on pourra faire ingérer 1 ou 2 cc. de suspension de bactériophage chaque jour, pendant 10 ou 15 jours, sans inconvénient.

L'ingestion doit être faite à jeun, une demi-heure avant le premier repas, ou trois heures après le repas du soir, dans 1/2 verre d'eau pure ou mieux d'eau de Vichy (alcaline).

3° *L'injection sous-cutanée.*

L'injection sous-cutanée possède une action générale beaucoup plus accentuée que l'ingestion. Ainsi, dans une furonculose tenace, le même résultat pourra être obtenu par 2 injections sous-cutanées de 2 cc. de bactériophage aussi bien que par l'ingestion répétée de la même dose pendant une dizaine de jours.

Mais une aussi grande efficacité peut être obtenue par l'application *in situ*. Aussi beaucoup d'auteurs rejettent-ils l'emploi de cette voie, qui est susceptible d'exalter ou de créer des antiphages, et de provoquer l'antiphylaxie.

A notre avis, il ne faut pas être aussi systématique. Il suffit d'être prudent : rechercher les antiphages d'abord (car leur présence inactiverait infailliblement le bactériophage introduit par voie parentérale), ou tout au moins désensibiliser le sujet par l'auto-hémothérapie. Ensuite, ne pas multiplier les injections de bactériophage : ne pas en dépasser une (Harvier), à la rigueur deux (Halphen et Djiropoulos). Mais pas plus, en aucun cas. « Toutes les observations qui ont été faites depuis ma première publication, écrit d'Herelle, me permettent de renouveler cette recommandation : il ne faut jamais pratiquer plus de 3 injections, et surtout il ne doit pas s'écouler un intervalle de temps de plus de 48 heures entre la première et la dernière injection ». Le chiffre de 3 nous semble

excessif, nous en dirons les raisons. (Cf. phlegmons de l'amygdale).

Les avantages de ce procédé, en effet, sont réels : rapidité d'action, possibilité d'influencer des foyers d'infection difficiles à atteindre directement, influence sur l'état ultérieur d'immunité.

L'injection, qui est en général d'1 ou 2 cc. d'une suspension de bactériophage, peut se pratiquer de deux manières :

a) Au voisinage de la zone infectée, en plein tissu d'inflammation périphérique : par exemple dans la zone erythémateuse qui entoure un anthrax, une pyodermite. L'on peut ainsi faire, soit une injection unique, soit une série de petits dépôts dans toute la périphérie. Ce procédé est évidemment assez douloureux.

b) L'injection à distance du foyer (l'on choisit en général la région scapulaire) est souvent plus facilement acceptée. Elle paraît aussi efficace. (Cf. furonculose).

Le bactériophage injecté se retrouve au bout de quelques heures dans le sang et dans tous les organes (d'Herelle Bordet et Ciuca, Appelmans) S'il ne trouve pas dans l'organisme la bactérie qui lui est sensible, il est éliminé en 24 à 48 heures. (Halphen, Appelmans), ou il est phagocyté (Bruynoghe et Maisin). Notons, en ce qui concerne le coli-phage, que son passage à travers le rein est très inconstant. Il ne faut pas oublier cette particularité en phagothérapie urinaire où les injections de bactériophage sont assez employées.

D'une façon générale, l'injection sous-cutanée de bactériophage ne provoque rigoureusement aucune réaction. Parfois il se produit un peu de rougeur au point d'injection ou quelques frissons, des sueurs, un léger clocher thermique. Parfois une réaction congestive au niveau de la lésion (Gratia). Halphen et Djiropoulos, traitant un phlegmon de l'amygdale, ont observé un choc analogue au choc sérique, avec délire passager : le tout d'ailleurs sans lendemain, et suivi de guérison dans les 48 heures. Ceci, notons-le bien, est le seul cas que nous connaissions : la phagothérapie n'est pas une thérapeutique de choc.

Toutes ces réactions sont exceptionnelles et, en tous cas, sans lendemain, ainsi que nous l'a montré l'expérience d'environ 600 injections de bactériophage. Raiga, à sa 473me injection, n'avait jamais observé qu'un peu de rougeur, et une fois un clocher thermique à 39°, et ceci

sur des malades de tous âges, depuis les nourrissons jusqu'aux vieillards.

4° *L'injection intra-veineuse.*

L'injection intra-veineuse a été effectuée fréquemment chez l'animal d'expérience, mais n'a été que peu employée en thérapeutique humaine, jusqu'à présent. Elle mérite cependant d'être bien connue et tentée plus souvent.

Les premiers essais ont été faits par Gratia en 1922. Gouverneur et Davioud ont été les premiers en France, en 1929, à employer cette technique. Gosset et Raiga l'ont adoptée à leur tour. Ribadeau-Dumas l'a appliquée au nourrisson, en injectant dans le sinus longitudinal supérieur.

Gratia avait obtenu régulièrement de fortes réactions. Les auteurs qui ont utilisé depuis la méthode n'en signalent pas.

Il est incontestable, néanmoins, qu'il faut se montrer prudent, non pas tant à cause des réactions immédiates, qui n'ont pas empêché Gratia lui-même d'obtenir des résultats excellents, qu'en raison des phénomènes d'anti-phylaxie possibles.

Néanmoins, il faudra songer à la voie intra-veineuse en présence d'un infection étendue : septicémie, phlegmon diffus.

La diffusion dans l'organisme est extrêmement rapide : au bout d'une heure, Suruki a retrouvé du bactériophage dans tous les organes. Mais si le bactériophage ne rencontre pas son milieu, la bactérie sensible, l'élimination est également très rapide, puisqu'au bout de trois heures, Suruki ne le trouvait plus que dans le foie et la rate; au bout de 24 heures, l'élimination était complète.

Les choses se passent donc comme après une injection sous-cutanée, mais beaucoup plus rapidement.

Cette méthode, encore mal expérimentée, nous ouvre des horizons nouveaux sur l'emploi de la phagothérapie.

Il nous reste maintenant à étudier quelques précautions faciles à prendre, mais essentielles.

Conditions de milieu entravant la bactériophagie

1° *Les antiseptiques* détruisent ou inhibent le bactériophage, plus ou moins totalement, plus ou moins rapidement, suivant sa virulence; mais, d'une façon générale, il faut s'abstenir de faire simultanément un traitement par

les antiseptiques généraux ou locaux et par le bactériophage. La quinine et ses dérivés, en particulier, sont à signaler pour leur action très intense, ainsi que la trypaflavine (Eliava et Pozerski, Wolf et Jansen). La glycérine anhydre également détruit le bactériophage (d'Herelle.

2° *La bile* inhibe l'action du bactériophage (Haudroy) et ceci peut expliquer l'échec de la phagothérapie dans la typhoïde.

3° *Les rayons U. V.* détruisent le bactériophage (Appelmans, Zoeller); le radium est sans action (Brustaert).

4° *La chaleur* détruit également le bactériophage, entre 45 et 75° (de Necker, d'Herelle et Pozerski).

Réaction optima du milieu. — Le bactériophage est floculé par les acides. Le milieu qui lui est favorable est alcalin; la réaction optima est Ph. = 7,6 à 7,8. D'où l'intérêt de surveiller et au besoin de modifier la réaction du milieu (urines, contenu intestinal) où doit se porter l'activité du bactériophage; un bon procédé consiste en l'instillation de 2 cc. d'une solution de sérum physiologique bicarbonaté stérilisé à 3 % : ce procédé, susceptible d'applications variées, a été employé avec succès par Halphen et Djiropoulos dans un phlegmon de l'amygdale à entérocoques, d'abord rebelle à la bactériophagothérapie.

LA DYSENTERIE BACILLAIRE

C'est à propos de la dysenterie que d'Herelle a fait ses premières recherches. C'est aussi dans cette affection que la phagothérapie a donné ses résultats les plus incontestés, les plus constants, et que son emploi est devenu pour ainsi dire classique. Aussi lui consacrerons-nous ce premier chapitre.

Faire l'historique de l'étude des bactériophages antidysentériques c'est reprendre l'histoire même du phénomène de d'Herelle, de sa découverte, de sa mise au point, de ses applications. Nous n'y reviendrons donc pas.

Qu'il nous suffise de rappeler que d'Herelle a été le

premier à l'employer en thérapeutique, dans le service du Prof. HUTINEL, aux Enfants-Malades.

En 1921, il publia 7 cas de dysenterie à bacilles de Shiga : le bactériophage des malades n'avait pas acquis de virulence à l'égard de ces microbes. Le seul traitement fut l'administration *per os* de bactériophages spécifiques. Dans les 6 cas, le résultat fut le suivant : « cessation des selles sanglantes avec amélioration parallèle de l'état général dans les 24 heures suivant l'administration de suspension de bactériophage anti-Shiga ». Voici la plus typique de ces observations (les signes + indiquent le degré de virulence du bactériophage dans les selles) :

Julien D..., 3 ans et demi. — Dysenterie très grave; très mauvais état général. Une sœur âgée de 2 ans et demie est morte à domicile de dysenterie le 8 septembre.

Du 11 au 13 septembre, selles sanglantes incomptables.

13 septembre (entrée à l'hôpital). Examen : présence du B. de Shiga (très abondant, environ 4 colonies sur 5 sur les plaques d'isolement). Bactériophage intestinal : Coli : 0 — Shiga : 0 — Flexner : 0 — Hiss : 0.

13 septembre à 17 heures, ingestion de 2 cc. de suspension de bactériophage (15 jours après bactériophagie).

14 septembre. — 6 selles sanglantes. Bge intestinal : Coli : + + +; Sh. : + + +; Fl. : + +; Hiss : +.

15 septembre. — 1 selle sanglante, 5 selles non sanglantes.

Examen : absence de bacilles de Shiga. Bge intest. : Coli : + + + +; Sh. : + + + +; Fl. : + + +; Hiss; + + +.

16 septembre : 4 selles non sanglantes. Bge int. : Coli : + + + +; Sh. : + + + +; Fl. : + +; Hiss : + + +.

17 septembre. — 1 selle liquide, 2 selles moulées. Bge intest. : Coli : + + + +; Sh. : + + + +; Fl. : + +; Hiss : +.

18 septembre. — 2 selles moulées. Bge intest. : Coli : + + + +; Sh. : + + + +; Fl. : +; Hiss : + +.

Sortie de l'hôpital le 26 septembre : ce jour-là, la recherche de la virulence du bactériophage donne : Coli : + + +; Sh. : 0; Fl. : 0; Hiss : 0.

L'on remarquera ce fait, que nous avons déjà signalé, et qui est intéressant à plusieurs points de vue : au moment de la guérison, la virulence du bactériophage à l'égard de l'agent infectieux disparaît.

Ces résultats entraînèrent les recherches d'autres auteurs. A vrai dire, au début, celles-ci ne furent pas couronnées d'aussi brillants succès. OTTO et MUNTER, DAVISON, DA COSTA CRUZ observèrent des échecs complets.

Ce sont les seules critiques à l'égard de la phagothérapie anti-dysentérique. Encore plusieurs auteurs (Munter et surtout, nous le verrons, da Costa Cruz) sont-ils revenus sur leur opinion.

D'Herelle suppose que ces auteurs avaient employé un bactériophage insuffisamment virulent. Da Costa Cruz, par exemple, note que son bactériophage était actif *in vitro* jusqu'à une dilution de 1/100 : s'il avait eu une virulence vraiment très grande, il aurait été actif à une dilution au moins un million de fois plus grande (d'Herelle).

En 1923, da Costa Cruz, mieux renseigné, obtint la guérison de 24 malades dans les conditions suivantes : après une seule ingestion de 2 c. c. de bactériophage, amélioration sensible parfois au bout de quelques heures, disparition des selles sanglantes en 24 heures, sauf pour deux cas, où la guérison suivit de 24 heures une seconde ingestion de bactériophage. Ces résultats furent obtenus à l'institut Oswaldo Cruz de Rio-de-Janeiro.

Leur publication entraîna des demandes de bactériophage, de plus en plus nombreuses, de la part des médecins brésiliens, et, en 1924, plus de 10.000 boîtes de bactériophages avaient été distribuées dans les divers Etats du Brésil. Da Costa Cruz n'a eu connaissance que de deux échecs. Voici ses conclusions : « Cette méthode de thérapeutique a pleinement réussi et est aujourd'hui d'un usage courant... La thérapeutique par le bactériophage étonne tous les médecins par la modification brusque de l'état des malades, quelques heures après l'application de la première dose, et par la rapidité de la guérison. Parmi les observations de malades réunies, la plupart avaient essayé tous les traitements indiqués et ont vu dans le bactériophage une dernière ressource. Nous sommes donc absolument convaincus d'avoir sauvé la vie à un grand nombre de malades ».

Pareira, en 1924, cite 23 observations de malades traités suivant la même technique et avec les mêmes résultats. Il affirme en outre qu'on « évite les porteurs de germes, car les germes dysentériques ne se retrouvent pas dans les déjections des patients traités par des ingestions de bactériophage ».

Tout récemment, en 1929, Compton a publié les résultats de son expérimentation à Alexandrie, où la dysenterie bacillaire sévit à l'état endémique et constitue l'un des principaux facteurs de la mortalité. Ses résultats, moins homogènes que les précédents, n'en sont pas moins très

encourageants : très bons dans la moitié des cas, moyens dans un quart, échecs dans un quart des cas.

Il attribue une importance particulière à l'âge du malade : il y aurait échec constant au-dessous de 1 an, et certitude de succès au-dessus de 10 ans.

Technique.

L'ingestion est évidemment le mode d'administration le plus indiqué, puisqu'il permet d'atteindre directement le germe pathogène et ne comporte rigoureusement aucun inconvénient. C'est le procédé qui a été employé par tous les auteurs que nous venons de citer.

Voici la technique des médecins brésiliens, recommandée par D'HERELLE : administrer d'emblée une ampoule de 2 cc. de suspension; puis, à 12 heures d'intervalle, une seconde, et au besoin 12 heures après une troisième. On peut d'ailleurs à volonté et sans inconvénient multiplier les ingestions.

Il importe, nous l'avons vu, de n'utiliser que des bactériophages de très grande virulence et spécifiques du germe en cause. L'on peut, tout au moins, employer un bactériophage anti-dysentérique polyvalent. C'est ainsi que COMPTON utilisait un bactériophage adapté aux bacilles dysentériques locaux.

Le traitement, c'est très important, doit être institué aussi précocement que possible (D'HERELLE, COMPTON), dès la première selle sanglante, parfois même dès l'apparition d'une selle diarrhéique.

Il faut, bien entendu, éviter l'emploi simultané de produits susceptibles d'entraver la bactériophagie. En particulier la diète lactée est contre-indiquée (PAREIRA), comme susceptible de rendre trop acide le milieu intestinal.

Que penser de l'emploi concomitant de sérum antidysentérique ? DA COSTA CRUZ le recommande « puisque la toxine n'est pas neutralisée par le bactériophage ». D'HERELLE, qui ne l'emploie pas habituellement, s'appuie sur ses propres observations (que nous avons citées) et le déclare inutile. Dans deux cas où il avait pratiqué une injection de sérum, à la demande des parents, il a eu « l'impression d'un retard dans la convalescence, par suite des complications sériques, probablement ». Des expériences sur le lapin ont d'ailleurs montré que l'injection de bactériophage possède elle-même *in vivo* une action neutralisante sur la toxine dysentérique. D'HÉRELLE réserve l'emploi du sérum uniquement aux formes hypertoxiques.

Cette opinion nous semble justifiée par la rapidité de la disparition du bacille dysentérique dans les matières. « La cause n'existant plus, comme le remarque Hauduroy, la maladie doit cesser ».

COLIBACILLOSES
ET INFECTIONS DIGESTIVES ET BILIAIRES

Les premiers essais de phagothérapie anti-colibacillaire ont été faits par Beckerich et Hauduroy, en 1922. Les résultats en furent confirmés, la même année, par Courcoux, Philibert et Corday. De très nombreuses applications furent faites depuis par d'Herelle lui-même, par Arloing, Dufour, Bouvier et Sempé, par Munter et Bœnheim, par Winans, Larkum, Rosenthal, Dalsace, Francfort, etc...

Le bactériophage et le colibacille coexistent normalement en symbiose dans l'intestin. Ce fait a deux conséquences :

a) Il ne faut utiliser qu'un bactériophage à virulence exaltée.

b) Le colibacille, régulièrement soumis à l'influence du bactériophage, constitue une espèce mutante.

Aussi est-ce l'espèce la plus hétérogène. Ceci ne veut pas dire qu'on ne découvrira pas un jour un bactériophage actif contre toutes les souches de coli, comme celui de Gratia pour le staphylocoque. Mais, actuellement, il est rigoureusement indispensable de vérifier *in vitro* l'activité du bactériophage qu'on se propose d'employer, à l'égard du microbe même du malade.

Tous les auteurs qui ont utilisé contre une infection colibacillaire quelconque un bactériophage ne lysant pas *in vitro* la souche microbienne du malade, ont régulièrement échoué.

Infections urinaires

C'est, naturellement, dans les affections urinaires à colibacille que cette thérapeutique trouve ses applications les plus fréquentes.

Ici une nouvelle précaution s'impose : rendre la réaction des urines alcaline. Il faut que le papier de tournesol bleuisse nettement. Ce résultat s'obtient par un régime approprié (plutôt végétarien, très peu de viande) et par l'administration de médicaments alcalins (20 à 30 grammes par jour en moyenne de bicarbonate de soude, aussi loin que possible des repas).

Cystites. — Francfort a traité 4 cas de cystite par instillation de bactériophage : « Nous n'avons, écrit-il, observé qu'un échec vite réparé lorsqu'une race entraînée contre les colibacilles de la malade a été utilisée ».

Les infections urinaires à colibacilles où l'on a affaire à une race hétérogène sont en effet, à notre avis, l'un des rares cas où l'on peut envisager l'emploi d'un auto-bactériophage, lorsqu'on n'a pas la main forcée par l'extrême urgence d'instituer le traitement.

Voici une observation de d'Herelle, que nous choisissons à dessein parce qu'il s'agit d'une cystite ancienne (forme la moins sensible au bactériophage, nous le savons).

(D'Herelle. *Le Bactériophage*, Masson. 1926). — Une femme, âgée de trente ans, souffre de cystite à bactérium-coli, depuis sept ans. La malade a été soignée par plusieurs spécialistes, qui ont appliqué des traitements variés, y compris les auto-vaccins à deux reprises différentes, une trentaine d'injections chaque fois. Le tout sans résultat. La lyse du bactérium-coli de l'urine étant obtenue rapidement avec un coli-phage de collection, celui-ci est injecté à la dose de 2 cc. deux fois, à 48 heures d'intervalle. Quinze jours après, aucun résultat : l'urine est aussi chargée en colibacilles qu'avant.

Une *instillation vésicale* de 20 cc. de la souche de *coli-phage* actif en suspension dans l'eau physiologique est alors faite.

Cinq jours plus tard, les urines sont stériles et le sont encore six mois après.

D'Herelle, ici, a employé avec succès l'injection sous-cutanée, puis l'instillation vésicale. D'une façon générale, cette dernière méthode donne à elle seule des résultats suffisants (Francfort). Nous en avons donné plus haut la technique (v. *Voies d'introduction*).

Pyélonéphrites, Pyélites, Pyonéphroses. — Nous les classons avec Francfort en :

a) Formes aiguës : Beckerich et Hauduroy, employant le bactériophage en injections sous-cutanées, ont obtenu 6 guérisons sur 10 cas; Dalsace 3 guérisons sur 3 cas. Francfort cite 2 cas, l'un traité par l'injection sous-cutanée de bactériophage et l'instillation pyélique, l'autre

par l'instillation pyélique seule, avec guérison obtenue en 24 heures et 48 heures. Voici l'une de ces observations :

Mme C..., 55 ans, présente depuis 2 mois de la pollakiurie douloureuse trouble. Ses urines contiennent des colibacilles (Dr Colson). On pense à une cystite banale et on pratique quotidiennement des instillations de stock bouillon-vaccin. Il n'y a pas d'amélioration au bout de 5 jours. Un *bactériophage* se montre actif vis-à-vis des colibacilles de la malade. On fait une instillation vésicale avec 5 cc. de celui-ci. Le lendemain les urines sont plus claires, les douleurs ont cessé. Nouvelle instillation. Quatre jours plus tard, les urines restant troubles, on pratique un cathétérisme urétéral droit. Il n'y a pas de rétention, mais les urines sont louches. Instillation pyélique de 2 cc. de bactériophage. Vingt-quatre heures plus tard, les urines sont claires et reconnues stériles.

b) Formes chroniques : dans ces formes, comme toujours, la phagothérapie donne de moins bons résultats.

Dalsace, dans 2 cas où il employa un bactériophage actif *in vitro* contre les germes en cause, obtint, par l'injection sous-cutanée et l'instillation vésicale de bactériophage, une amélioration clinique remarquable, le retour à un très bon état général, mais ne put empêcher la persistance du colibacille dans les urines.

c) Formes gravidiques : ces formes, par contre, sont parmi celles qui donnent les meilleurs résultats (Haudu-roy, Francfort). Nous en donnerons deux exemples, empruntés à Francfort :

1re Observation. — Recueillie à la Maternité de Nancy). — Mme R..., 25 ans, primipare, dernières règles du 8 au 12 août 1928, est soignée par son médecin pour pyélite droite. Elle a reçu des injections de vaccin anti-colibacillaire (stock) et de septicémine. Malgré tout, elle garde une température élevée, de vives douleurs lombaires droites et une pyurie importante. Entrée à la maternité le 28 février, avec mauvais état général, subictère, température à 38°, pouls à 120. L'utérus a une corne droite très développée, la tête est dans la fosse iliaque gauche, non engagée. Le rein droit est douloureux spontanément et à la palpation. On met la femme au régime, à l'uroformine; l'intestin est évacué quotidiennement.

Nous la voyons le 2 mars, et constatons que les urines sont à peine louches, mais présentent des ondes moirées typiques. Elles contiennent du pus et des colibacilles (Dr Vérain), lysables par un *bactériophage*.

Le 4 et 5 mars, injections sous-cutanées de 2 cc. de coli-phage et instillation vésicale de 8 cc.

Le 6 mars, les douleurs, qui avaient cédé immédiatement, reprennent un peu, mais le pouls et la température sont normaux. Les urines sont toujours troubles.

Dans la suite, la malade ne souffre plus, la fièvre n'a pas reparu, sauf une poussée éphémère à 38°, le 17 mars au soir.

Le 15 mars et le 20 avril, les urines contiennent toujours du pus et des colibacilles, mais sans accident.

Le 17 mai, accouchement normal d'un garçon de 2.930 gr.; placenta de 430 gr.

Le 27 mai, colibacillurie persistante isolée. N'a plus été revue.

2e Observation. — Mme M..., 29 ans, a eu deux grossesses sans incident. Dernières règles normales le 2 janvier 1929.

Le 10 mars, brusquement, point douloureux à droite avec fièvre à 39° le soir, céphalée. Le 12, l'état général est mauvais, la température matinale est de 38°4; les urines, quoique en quantité normale, sont troubles. Le rein droit est perceptible et douloureux, la vessie est hypervascularisée, le dôme utérin bombe fortement. On pratique le cathétérisme droit : il n'y a pas de rétention; l'urine sort trouble, elle contient quelques globules de pus et des colibacilles.

Le 16 mars, l'état général et local ne s'est pas modifié. Un *bactériophage* s'est montré actif *in vitro*. On fait une instillation intrapyélique de 2 cc. et vésicale de 4 cc. avec celui-ci.

Le 18 mars, nouveau cathétérisme droit, les urines sont claires. 2 cc. de coli-phage. Les douleurs ont cessé, la température est redescendue à la normale.

Le 20 mars, la malade va bien, les urines sont claires et stériles.

Voici la conclusion que tire Francfort de ces essais de thérapeutiques diverses :

« Au cours de la grossesse, les moyens simples permettent le plus souvent d'attendre la délivrance et avec elle la guérison. S'il est possible que les vaccins buccaux, en particulier celui de Fisch, donnent de bons résultats, c'est le bactériophage qui nous a procuré, en injections, le plus de succès. Grâce à lui, nous avons constaté des améliorations, la chute de la température, la cessation des douleurs, et ceci de façon immédiate et répétée, dans les cas sérieux, qui ont pu ensuite attendre facilement le terme. Nous attribuons la disparition des phénomènes généraux au fait que c'est un élément vivant et durable que l'on introduit dans l'organisme. Le sérum de Vincent, vite éliminé et capable de produire une guérison passagère, n'empêche en rien les rechutes. *Dans les formes suraiguës*, dans les *grosses rétentions* douloureuses, en cas de *toxémie*, on doit bien entendu abandonner les agents médicamenteux au profit des *traitements urologiques, chirurgicaux ou obstétricaux*.

Cette thérapeutique ne donne lieu, quoiqu'on ait dit, à aucun accident sérieux ».

d) Formes à colibacillurie simple : Francfort en cite un cas secondaire à une pyélite aiguë : deux jours après une

instillation de bactériophage dans chaque bassinet, les urines furent trouvées stériles, et FRANCFORT ajoute : « C'est le bactériophage qui, dans les cas tenaces, nous semble le plus indiqué, puisque l'arbre urinaire et son contenu se comportent comme un tube de culture *in vitro* ».

Ajoutons que des résultats analogues ont été obtenus non seulement chez l'adulte, mais aussi chez l'enfant.

HAUDUROY, MUNTER et BŒNHEIN, WINANS ont traité avec succès des pyélites infantiles. Voici deux observations d'HAUDUROY.

Enfant sexe féminin, un an, mauvais état général; pyélite à B. Coli.

19 avril : injection sous-cutanée de 0 cc. 75 de suspension; 22 avril : répétition de l'injection.

Le second jour, les urines sont claires. Examen bactériologique le 25 avril : urines stériles. La guérison a été définitive.

Enfant, pyélite aiguë récente. B. coli, très abondant dans l'urine, est sensible. On pratique deux injections de 0 cc. 5 de suspension à 48 heures d'intervalle.

Guérison clinique et bactériologique 4 jours après la première injection.

Il va sans dire que la difficulté d'un cathétérisme chez l'enfant, rendant obligatoire l'emploi des injections sous-cutanées diminue les chances de succès de la phagothérapie, d'abord parce que le bactériophage ne franchit pas toujours bien le barrage rénal, ensuite à cause de la présence possible d'antiphages dans le sérum du malade.

Colibacilluries. — FRANCFORT préconise les injections intra-veineuses de bactériophage dans les formes avec fièvre élevée, au moins comme traitement de début, en l'absence de causes évidentes.

Il préconise également le bactériophage dans les colibacilloses urinaires résiduelles, au moyen d'un bactériophage très actif « qui stérilisera les urines en 48 heures ».

Epididymites colibacillaires. — Dans un article consacré à cette forme particulière d'infection colibacillaire, VINTICI préconise l'emploi du bactériophage sans fournir d'ailleurs d'observation.

Nous venons de passer une brève revue des principales tentatives accomplies en phagothérapie urinaire. Nous avons cité des exemples de succès, quelques-uns obtenus après l'échec des autres thérapeutiques. Mais quelle proportion de succès pouvons-nous escompter? Basons-nous pour répondre sur les résultats de DALSACE, qui nous paraît être le moins optimiste des auteurs principaux que nous

avons cités et dont la technique nous semble satisfaisante, exception faite, peut-être, d'un emploi un peu répété des injections sous-cutanées.

Voici :

Infection à coli 17 cas	Lyse *in vitro* partielle ou totale : 12 cas.	Guérison bactériologique : 2 ; guérison ou amélioration clinique : 8 cas ; échec total : 2 cas.
	Pas de lyse *in vitro* : 5 cas.	5 échecs totaux.

Les causes de ces échecs?

a) La présence d'antiphages dans le sérum ;

b) L'hétérogénéité de l'espèce (absence de lyse *in vitro*) avec la souche employée ;

c) La facilité avec laquelle le colibacille donne des formes de résistance. (Dimtza, après guérison clinique mais non bactériologique de 2 cas de pyélo-cystite, a observé que les bacilles, au lieu de bâtonnets courts et trapus, affectaient la forme de filaments ou de bâtonnets très épais entourés d'une couche muqueuse).

Contre le premier élément, nous savons maintenant comment lutter. Contre les deux autres, nous ne pourrons rien, tant que l'équivalent de la découverte de Gratia ne sera pas réalisé pour le colibacille.

Néanmoins « l'innocuité de la méthode, l'indolence du traitement et sa rapidité », la rapidité avec laquelle il donne des résultats, ajouterons-nous, « font de la phagothérapie anti-colibacillaire une méthode d'avenir » (Francfort). D'avenir, certes, mais déjà excellente telle quelle : au récent Congrès de la Société internationale d'Urologie, n'a-t-elle pas été mise au premier plan par Legueu, Boeckel et Campan?

Aussi, concluons-nous avec Courcoux, Philibert et Corday : « Les infections à colibacilles... sont guéries ou améliorées avec une grande facilité par le bactériophage anti-coli. Tous les cas de colibacillurie sont justiciables de ce traitement, qu'il s'agisse d'une pyélonéphrite gravidique, calculeuse, d'origine intestinale ou septicémique. On rencontre souvent des colibacilluries associées ou secondaires à des troubles intestinaux chez les tabétiques, les constipés ou les entéritiques, et il apparaît que

l'état intestinal est amélioré également par le traitement bactériophagique ».

Infections digestives et biliaires

Et ceci nous amène à ranger dans ce grand chapitre des colibacilloses quelques exemples de phagothérapie dans des infections digestives, strictement colibacillaires ou causées par des microbes banaux de la flore intestinale.

Infections intestinales. — Voici d'abord un cas de Francfort, qui corrobore la conclusion précitée de Courcoux, Philibert et Corday :

Observation — Mlle N..., 23 ans, souffre d'entérite chronique, et a fait en un an trois poussées de cystite, qui ont cédé à l'urométine associée au bleu de méthylène. Une nouvelle atteinte vésicale dure depuis vingt jours sans amélioration par le traitement habituel. Le 6 mars 1929 : urines très troubles contenant du pus et des colibacilles. Capacité vésicale 40 gr. Instillation vésicale de nitrate d'argent à 1 /100.

Le 7 mars, les douleurs sont plus vives, hématuries terminales. Un *bactériophage* de collection se montre actif vis-à-vis de la souche coli-bacillaire pathogène. On fait une instillation de 6 cc. de ce coli-phage.

Le 8 mars, grosse amélioration; nouvelle instillation, répétée le lendemain.

Dans des troubles intestinaux divers, le bactériophage a été employé par plusieurs auteurs. d'Herelle l'a appliqué dans une centaine de cas de troubles intestinaux, colites, entérites, sans cause définie. « J'ai obtenu, conclut-il, une guérison définitive dans la presque totalité des cas. J'ai toujours employé des mélanges de diverses races de bactériophages, virulents pour les bacilles dysentériques et paradysentériques, ainsi que pour les B. paratyphiques A et B, B. enteritidis et suipestifer ». d'Herelle ne nous parle pas ici du colibacille. Mais voici ce qu'ajoute Da Costa Cruz à son mémoire :

« Nous avons été surpris des résultats obtenus dans le traitement des colites chroniques de nature indéterminée, datant de plusieurs années (jusqu'à 15) et qui ont été guéries par le bactériophage. Nous avons aussi observé un cas d'intolérance alimentaire qui s'est guéri complètement par le bactériophage. Bien entendu, il faut admettre que ces maladies sont d'origine bactérienne et sont causées par des bacilles dysentériques typiques ou des B. coli très proches parents. Les applications du bactériophage ont

toujours été faites *per os*, deux fois par jour, le matin et le soir, à la dose de 2 cc., dilués dans un verre d'eau ».

Il n'est pas jusqu'à l'appendicite qui ne puisse bénéficier de la phagothérapie. L'« Immunité » en conseille l'emploi *per os* alterné ou non avec un bouillon vaccin, dans l'appendicite chronique, comme traitement pré-opératoire. BERNARD (de Marseille) rapporte un cas d'appendicite gangrenée opérée d'urgence et traitée ensuite par le bactériophage : ingestion d'un mélange de bactériophages entraînés à lyser les microbes intestinaux pathogènes (coli, entérocoque, streptocoque, staphylocoque, dysentérique, paracoli et paradysentérique), et application dans le trajet des drains de bactériophage anti-pyogènes (staphylo, strepto, coli, pyocyanique, proteus, etc.). L'opération fut faite le 11 janvier 1929. Voici ce qu'observa BERNARD :

Au point de vue température : le 13, la première application locale de bactériophage est faite à 11 heures : le soir à 16 heures, température 39°7; mais dès le lendemain, chute à 38°1 et 37°8, pour continuer et revenir à la normale le septième jour.

Au point de vue de l'exsudation de la plaie : exsudation très abondante et très fétide le 12 et le 13, avant le traitement par le bacté-pyo-phage local, dont la première application est faite le 13. Dès le lendemain, plus d'odeur et exsudation minime. Le 19, seulement, apparaît du pus, mais n'oublions pas que j'ai enlevé les gazes profondes le 17. Je ne veux pas entrer dans la discussion du pour ou contre le Mikulicz, mais il y a tout lieu de penser que l'élimination de ce pus est due à la liberté d'évacuation des tissus d'élimination par le fait de la suppression des gazes profondes, et ce pus n'est pas bien méchant, puisque la température est aux environs de 37° et s'y maintient définitivement. De plus, j'ai pu supprimer tout drainage au douzième jour et tout écoulement profond a disparu au quatorzième.

Je crois bien qu'une évolution aussi heureuse comme suites opératoires peut être attribuée à l'emploi du bactériophage.

Il est certain que dans les infections pyogènes, nous le savons, l'emploi du bactériophage raccourcit singulièrement la période de suppuration.

Cholécystites. — D'HÉRELLE a traité un cas d'angiocholécystite :

La malade, âgée de 32 ans, était à l'hôpital depuis six mois. Durant ce temps, la température avait varié de 37° 8 à 39°. L'infection avait résisté à tous les modes usuels de traitement, la vaccinothérapie comprise. La malade était extrêmement affaiblie et fort amaigrie. Deux heures après l'injection de 2 cc. d'une suspension de bactériophage (race isolée deux ans auparavant des déjections d'un convalescent de choléra, développée aux dépens

d'un B. coli de collection), la température s'éleva et atteignit rapidement 40°5, et s'y maintint de la septième à la dixième heure après l'injection. Puis défervescence rapide, sans troubles généraux, mais avec sueurs profuses. Vingt-deux heures après l'injection, la température était de 37°2, et la patiente entrait en convalescence. Elle quitte l'hôpital en parfait état de santé 12 jours plus tard. Depuis deux ans, elle n'a présenté aucun symptôme morbide.

David rapporte 9 observations de cholécystite lithiasique « de forme et de gravité diverses, où l'action des vaccins et du bactériophage s'est révélée particulièrement efficace ». Cet auteur s'est adressé à un mélange de bactériophages entraînés à lyser les microbes pathogènes intestinaux identique à celui employé par Bernard. Le mode d'administration employé était l'ingestion, loin des repas, dans un peu d'eau de Vichy. Au début, David crut opportun, pour décaper la muqueuse intestinale, de faire absorber, une demi-heure avant le bactériophage, une pilule de bile. « Dans la pratique, remarque-t-il, les résultats n'ont pas toujours été satisfaisants : la bile ainsi ingérée provoquait souvent des spasmes du colon et des coliques douloureuses ». En outre, nous le savons, la bile empêche la bactériophagie. Son emploi était donc contre-indiqué dans le cas particulier. David y a d'ailleurs renoncé et il peut conclure :

« Dans la plupart des cas, il nous a paru inutile de poursuivre la cure au-delà de l'absorption d'une dizaine d'ampoules. Nous arrêtons 15 jours et conseillons une deuxième série. Nous devons ajouter que lorsque nous avons eu à soigner des rechutes de cholécystite déjà traitées par le bactériophage, les résultats de la deuxième cure, voire de la troisième, ont été aussi satisfaisants qu'au premier essai. »

Il va sans dire qu'une telle thérapeutique, si elle contre-indique l'emploi connexe de désinfectants, de bile, etc., ne dispense aucunement du régime ni de l'hygiène qui s'imposent à ces malades (David).

En résumé, le bactériophage administré soit en injections (d'Hérelle), soit le plus souvent *per os* (ou localement dans une plaie opératoire), a donné d'excellents résultats à plusieurs auteurs, dans de nombreux cas d'infections intestinales ou biliaires. Il ne faut donc pas hésiter à y recourir, en employant de préférence, comme l'ont fait Bernard d'une part, David d'autre part, un mélange de races diverses, spécifiques des bactéries habituelles ou accidentelles de l'appareil digestif.

Colibacillémie

Voici l'intéressante observation que communiquait Sauvé à la Société Nationale de Chirurgie :

Cette malade avait une septicémie colibacillaire consécutive à une grossesse interrompue accidentellement. Vous pouvez voir par la courbe de température combien cette affection était grave. Une hémoculture montra l'absence de streptocoque. Une injection intra-veineuse d'électrocuprol fut du reste inefficace. Une autre hémoculture révéla dans le sang de nombreux colibacilles. Deux injections sous-cutanées de stock virulent contre le coli-bacille ayant été sans résultat, je fis faire par Jacquemaire un autobactériophage, qui fut introduit par voie veineuse. Choc considérable, mais le lendemain chute de la température vespérale au-dessous de 38° et hémoculture négative. La stérilisation se maintiendrait-elle? En tous cas, l'action du bactériophage est manifeste et la stérilisation se maintient depuis 17 jours.

Et nous ferons nôtre, à la fin de ce long chapitre, la conclusion que tirait Sauvé de cette observation :

« Voici un cas actuel qui montre dans quelle position d'instantanéité peut agir le bactériophage ».

LES STAPHYLOCOCCIES ET LES SUPPURATIONS A MICROBES BANAUX

Après la dysenterie, les plus beaux succès de la phagothérapie ont été obtenus incontestablement dans les staphylococcies et dans les suppurations à microbes banaux, où prédomine le staphylocoque. De telles infections sont susceptibles de bien des modalités, des formes les plus diverses, depuis la folliculite vulgaire jusqu'aux septicémies, en passant par les localisations les plus diverses. C'est dire que nous abordons maintenant le chapitre le plus vaste de notre étude : malgré l'importance prise par l'emploi du bactériophage dans la thérapeutique antidysentérique, il nous a été possible, grâce à la nature univoque de l'infection et à la constance des bons résultats, de synthétiser assez brièvement l'essentiel de la question. Nous avons maintenant à envisager des problèmes bien plus divers; nous nous efforcerons d'ordonner le mieux possible notre exposé.

Quelques mots d'historique. — Gratia rapprochant le phénomène de Twort des travaux de d'Herelle, a isolé de la pulpe vaccinale un principe qui transporté dans une culture jeune de staphylocoque, en bouillon, la lyse complètement, et se comporte ainsi comme un bactériophage authentique.

Quelques mois plus tard, Bruynoghe et Maisin isolaient à leur tour un staphy-bactériophage. Mais alors que celui-ci était spécifique d'une seule souche de staphylocoque (espèce hétérogène), celui de Gratia « a l'heureuse propriété de dissoudre toutes les souches de staphylocoques qu'on lui soumet, à de très rares exceptions près : les staphylocoques dorés comme les blancs ou les citrins, les pathogènes comme les saprophytes. C'est donc à cet auteur que revient le mérite d'avoir mis au point l'emploi pratique du principe lytique contre le staphylocoque.

Nombreuses en sont les applications dans les diverses branches de la chirurgie et de la médecine. Nous allons le passer en revue.

Chirurgie générale

Furoncles. Anthrax.

Bruynoghe et Maisin en 1921, Gratia en 1922, ont traité avec succès des furoncles et des anthrax. De nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons Bazy, Hauduroy, Rosenthal, Bastin et surtout Raiga, ont effectué des recherches sur cette méthode.

Voici les résultats obtenus par ce dernier auteur : sur 37 cas (19 anthrax et 18 furoncles), la guérison a été obtenue :

13 fois	en moins de	5	jours	35 %.
23 —	—	8	—	62 %.
30 —	—	16	—	81 %.
33 —	—	24	—	89 %.

En y ajoutant quelques malades encore en cours de traitement, Raiga rapporte ainsi 44 cas de furoncles ou d'anthrax traités par le bactériophage : 2 échecs seulement, imputables à la présence d'anti-staphy et d'anti-streptophages.

Raiga avait d'abord employé une suspension polyvalente de bactériophages anti-pyogènes. Il y a bientôt renoncé pour utiliser uniquement des suspensions de staphy-

bactériophages, qui lui ont donné des résultats bien supérieurs.

Sa technique consistait en traitement local (par pansement, si la lésion était ulcérée; par injection dans le cas contraire) et en traitement général « par injections sous-cutanées de 2 cc. faites tous les 2 jours jusqu'à concurrence de 4 » (ce qui nous semble excessif d'ailleurs).

Il a obtenu ainsi 95 % de succès immédiats et 84 % de guérisons sans récidive précoce. Et il ajoute : « Par l'association des deux méthodes (bactériophagie et auto-hémothérapie) aucun anthrax selon nous, ne devrait plus résister à l'action du bactériophage anti-staphylococcique ».

Les avantages du traitement sont :

1° La rapidité de la disparition de la douleur, fait remarquable d'ailleurs dans toutes les applications de la phagothérapie. « Nous pouvons évaluer à plus de 72 % la fréquence avec laquelle le furoncle ou l'anthrax devient indolore après 48 heures, et à plus de 55 % celle de la disparition de la douleur en moins de 24 heures. Il s'agit d'une indolence qui se maintient jusqu'à la guérison complète ».

2° La chute rapide de la température à partir de l'institution du traitement.

3° La qualité de la cicatrice, insignifiante, et qui n'a rien à voir avec les cicatrices mutilantes consécutives au traitement chirurgical.

Voici quelques observations de Raiga :

M. G... (Raoul), 23 ans. Anthrax du menton. Début 24 octobre. Traitement du 28 octobre au 3 novembre : deux injections locales de Bacté-Staphy; pansements sans mèches. Guérison en onze jours. Examen du sérum : pas d'anti.

M. C... (Antoine), 32 ans. Gros anthrax ulcéré du dos, accompagné de quatre furoncles dans le voisinage et compliqué d'un volumineux abcès tubéreux de l'aisselle gauche, apparu au cours du traitement. Début 2 novembre. Traitement du 8 au 18 novembre : une injection locale et trois injections sous-cutanées de 2 cc. de Bacté-Staphy; pansements après ablation partielle du bourbillon à partir du 9 novembre. Guérison en dix jours. Récidive précoce : abcès tubéreux. Sérum : antistaphy et antistrepto.

Mme G... (Marie), 38 ans. Furoncle de l'avant-bras droit au cours d'une furonculose récidivante. Début 4 novembre. Traitement du 19 au 23 novembre : deux injections sous-cutanées de 2 cc. de Bacté-Staphy; aucun traitement local. Guérison en quatre jours.

Mlle S..., 24 ans. Furoncles multiples de la fesse. Furonculose évoluant par poussées depuis trois ans et demi. Traitement en août 1928 : deux injections sous-cutanées de 2 cc. de Bacté-Poly. Récidives nombreuses. Sérum : antistrepto.

Il n'est pas sans intérêt de signaler le cas suivant de Sauvé : « Une femme de 41 ans, diabétique grave, soignée par mon maître M. Labbé, et qui faisait une furonculose aussi étendue que grave... Dès le lendemain de la première injection, les furoncles se flétrissaient, et disparaissaient après la seconde pratiquée deux jours plus tard. »

Dans le service de notre maître le docteur Halphen ont été traités 98 cas de furonculose du conduit auditif externe, et 21 cas de furoncles du nez. Nous avons obtenu des résultats excellents, comparables à ceux que nous venons de citer. Nous n'avons observé que des récidives peu fréquentes.

En ce qui concerne les furoncles du conduit, forme très douloureuse, le principal avantage est la rapidité avec laquelle disparaît la douleur. La guérison survient rapidement, que le furoncle avorte, ou que son évolution soit raccourcie et la période de suppuration diminuée.

Voici l'une de nos observations :

Ch... (Pierre), présente le 27 novembre 1929 deux furoncles du conduit. Il souffre, n'a pu dormir. Injection *in situ* de quelques gouttes de bactériophage. Revu le 28 : soulagé, a bien dormi. Guérison en quelques jours.

A l'injection in situ, vraiment douloureuse dans une affection aussi pénible, nous préférons maintenant l'injection à distance, tout aussi efficace.

Voici l'un des cas où nous eûmes une récidive :

All... (Pierre), qui avait eu précédemment un anthrax, vient consulter le 22 novembre 1929 pour un furoncle du conduit. Nous lui appliquons une simple mèche de bactériophage.

7 décembre 1929 récidive. Le furoncle est déjà percé. On panse avec une mèche sèche.

9 décembre 1929 : récidive, douloureuse. Injection *in situ* d'un 1/2 cc. de bactériophage vers 10 heures du matin. Le malade a souffert jusqu'à 14 heures.

10 décembre 1929. — Le malade ne souffre plus. Plus rien ne subsiste du furoncle qu'une légère tuméfaction de la paroi du conduit, sans inflammation.

14 décembre 1929. — Récidive, pour laquelle, manquant de bactériophage, nous avons employé le nitrate d'argent.

Il eût été intéressant d'essayer dans ce cas l'effet de l'auto-hémothérapie.

Dans un cas d'otite externe tout-à-fait rebelle au traitement par le staphy-bactériophage, l'examen microbiologique nous montra la présence de pyocyanique. L'emploi

du bactériophage correspondant fut couronné de succès. Le fait est intéressant, car le pyocyanique est assez fréquent dans les infections du conduit auditif externe.

Rappelons enfin les 34 cas de furoncle du conduit que rapporte Camus et qu'il a traité avec des résultats satisfaisants.

Contre les furoncles du vestibule nasal (et de la face en général), la phagothérapie nous paraît être et de beaucoup le meilleur traitement. L'on sait la gravité de cette localisation du staphylocoque. La crainte des complications thrombo-phlébitiques oblige à employer une thérapeutique énergique contre des « boutons » assez insignifiants, qui n'engagent pas le malade à affronter le thermocautère, ou à subir volontiers les fortes réactions locales et générales que provoque l'injection (dont le résultat est pourtant excellent) de vaccin de Delbet. Grâce au bactériophage, le dilemme n'existe plus. En outre, le malade évitera en général l'ennui d'une vilaine cicatrice en pleine figure.

Voici l'un de nos cas :

V. K..., 48 ans, se présente à la consultation le 26 novembre 1929 pour un furoncle de la face endo-nasale de l'aile du nez, avec deux ou trois orifices accuminés. Douleur légère, insomnie. Injection d'1 cc. de bactériophage à la pointe du nez.

Le 27, le malade souffre moins et l'inflammation est moins accusée.

Le 4 décembre 1929, guérison complète.

Voici enfin une intéressante observation de Sauvé :

Dubouchet m'amène un vendredi à Dubois un homme d'une trentaine d'années pour un anthrax important de la lèvre supérieure, avec infiltration de la joue droite, atteignant presque la limite de la paupière inférieure. Au centre de cette infiltration on sent un cordon induré que Dubouchet estime dû à la veine faciale phlébitique. Il me confie ce cas comme devant être démonstratif en cas de succès. Je pratique, séance tenante, *in situ*, dans l'anthrax et dans l'infiltration de la joue, autour du cordon, 4 injections d'une souche très active de mon laboratoire. La température est autour de 39°.

Le soir, elle monte à près de 40°; le lendemain, il n'y a pas de détente très nette dans la situation. L'infiltration de la joue reste la même, l'anthrax lui-même est peut-être un peu mieux. Étant donné la gravité du cas et, appelé en province le lendemain dimanche, je refais d'abord avec Dubouchet des injections *in situ* et je lui laisse le champ libre pour juger le lendemain dimanche, en mon absence, s'il faut opérer le malade.

Dubouchet le voit sans moi le lendemain, et, trouvant une

détente, n'opère pas. Continuation de la technique. Dès le dimanche soir douleur et température ont cessé, et le mercredi suivant le malade sort guéri du service. Guéri intégralement sans incision notable.

Technique. — Tous les modes d'administration du bactériophage ont été essayés : pansements locaux, injection dans le furoncle ou à côté, injection sous-cutanée à distance, ingestion.

Y a-t-il intérêt à porter le principe lytique *in situ*? En pansements (complétés au besoin par de petites scarifications comme l'a fait CAMUS), assurément oui. Mais l'on a peut-être abusé (et nous l'avons fait nous-mêmes) des injections en série autour du foyer d'inflammation. Le procédé donne des résultats excellents, certes, mais il est douloureux. BAZY, qui l'a étudié comparativement avec l'injection à distance, a obtenu des résultats sensiblement identiques par ces deux méthodes. GRATIA, dans ses premiers essais, avait d'ailleurs fait la même constatation. Peut-être pourrait-on piquer à une petite distance de la lésion, mais en plein tissu sain.

Ajoutons que le traitement le meilleur des furonculoses chroniques nous semble être le bactériophage (2 injections de 1/2 à 2 cc., ou ingestion d'une ampoule pendant 10 jours) associé à l'autohémothérapie. Certains seront tentés d'y adjoindre quelque traitement adjuvant, suivant leurs convictions. GRATIA renforce l'immunité que procure la suspension de bactériophage par une vaccination au moyen de mycolysats staphylococciques. ROSENTHAL associe les antivirus au bactériophage. Mais nous ne saurions énumérer toutes les thérapeutiques anti-staphylococciques sans nous laisser entraîner bien loin de notre sujet!

Panaris.

RAIGA a traité de nombreux panaris. Au début de son expérimentation, il incisait, puis pansait au bactériophage. Ensuite, il préféra se contenter d'injections *in situ*, accompagnées d'injections sous-cutanées à distance. Il relate 50 cas ainsi traités avec un seul insuccès. La méthode est douloureuse, certes, mais l'on sait la rapidité avec laquelle disparaît ensuite la douleur spontanée de l'inflammation : « Nous avons, note RAIGA, obtenu une sédation des phénomènes douloureux en moins de 24 heures avec une fréquence de 75 %, et en moins de 48 heures dans 91 % des cas.». Quant à la disparition du pus : « Nous pouvons affirmer, en dit RAIGA, que la plaie ne suppure plus au

bout de 3 jours dans 58 % des cas et au bout de 6 jours dans 84 % des cas. »

Cette méthode, notons-le une fois de plus, permet d'éviter l'acte chirurgical avec toutes ses conséquences plus ou moins mutilantes. Et RAIGA de conclure :

« Outre la disparition rapide des phénomènes douloureux et de la suppuration, nous voyons dans notre méthode d'autres avantages :

« La conservation très fréquente de l'ongle dans les panaris peri ou sous-unguéaux.

« L'absence de plaie (quand l'incision n'a pas été faite) et l'on sait combien le pansement d'un panaris est douloureux dans les jours qui suivent l'intervention.

« L'épidermisation rapide et indolente quand la phlyctène a été excisée, ou mieux quand elle a été simplement ponctionnée.

« L'absence de macération du doigt contenu dans un pansement plus ou moins humide.

L'absence, enfin, de ces raideurs articulaires qui causent des incapacités temporaires ou définitives de travail quand l'immobilisation dans un pansement a été prolongée. »

Abcès-Mastites.

Nous avons vu la technique de ponction indirecte d'un abcès chaud, d'après RAIGA. Cet auteur, à cette occasion, rapporte 11 cas de mastites aiguës traitées avec succès par cette méthode. Il l'a appliquée, également avec succès, à 3 phlegmons d'origine dentaire.

Ce procédé n'est pas le seul. Nous avons consacré un long chapitre aux divers modes d'introduction du bactériophage : nous n'y revenons pas.

Qu'il nous suffise de dire que les abcès les plus divers, même des phlegmons ano-rectaux (SAUVÉ ET JACQUEMAIRE) ont été traités avec succès par le bactériophage.

Voici les conclusions de BAZY :

« Dans toutes les affections où il n'existe que des phénomènes purement réactionnels, on assiste à la régression rapide des lésions et à la *restitutio ad integrum*; chaque fois qu'il existe une tendance à la suppuration et à la nécrose, cette tendance se précise, les abcès se collectent mieux et plus vite, les parties mortifiées s'éliminent plus

rapidement, bref, la guérison survient dans un délai très court. »

Ces conclusions, nous le verrons, concordent entièrement avec nos observations personnelles.

Septicémies, Phlegmons diffus.

Gratia a employé la voie intra-veineuse dans des septicémies, en 1929.

Gouverneur et Davioud, en 1929, faisaient la très intéressante communication suivante :

« Septico-pyohémie à staphylocoques dorés, traitée par le bactériophage intra-veineux. Le point de départ fut un abcès du sein. L'hémoculture était positive, les localisations pyohémiques multiples. La vaccination anti-staphylococcique ne provoque que des phénomènes de choc. Le bactériophage par voie buccale et en applications locales ne donne aucun résultat. On fit donc une injection intra-veineuse d'une culture d'auto-bactériophage spécialement préparée par M. d'Herelle, et après cette unique injection, le malade ne présente plus aucune autre localisation pyohémique et guérit rapidement.

Gosset cite l'observation d'un « homme de 26 ans, atteint d'un phlegmon diffus du bras avec phlébite, et qu'une injection intra-veineuse de stock-staphylo-bactériophage a guéri en 8 jours. »

Ostéomyélites, Arthrites suppurées.

Voici un cas tout récent de Tavernier : « Un enfant de 4 ans 1/2, atteint d'ostéomyélite aiguë de l'avant-bras, reçoit une injection intra-veineuse de bactériophage anti-staphylococcique. Régression immédiate des signes généraux et locaux. »

C'est là un beau succès. Remarquons d'ailleurs que la phagothérapie peut être une excellente préparation préopératoire.

Enfin, le bactériophage a été préconisé dans le traitement des arthrites suppurées à staphylocoques, en injection, dans l'articulation, ou dans la plaie opératoire (Immunité).

Plaies infectées.

Mac Kinley a traité 4 cas de « plaies anciennes fortement infectées » par le bactériophage injecté dans la plaie

et aux alentours, ainsi qu'à distance. Dans ces 4 cas, la guérison survint rapidement. Voici, en outre, une observation de D'HERELLE : « Un ouvrier, entré 3 semaines auparavant avec une large plaie suppurante de la cuisse et phlegmon diffus ; très mauvais état général, adynamie, température au-dessus de 40°. L'état du membre est tel que le chirurgien juge l'amputation nécessaire, mais l'état général est tellement mauvais qu'il remet l'opération au lendemain. A titre de pis aller, il pratique dans le tissu musculaire, aux environs de la plaie, une injection de 2 cc. de suspension de bactériophage.

« Le lendemain matin, la température s'est abaissée, l'état général est meilleur et la suppuration a fortement diminué. Les conditions de l'infection se sont tellement améliorées qu'il décide de surseoir à l'opération. Les jours suivants, l'amélioration se poursuit. Au moment où je vois le malade, l'état général est parfait, la plaie est en état de cicatrisation avancée. »

Et D'HERELLE conclut : « Le traitement par le bactériophage est tellement simple, l'action est tellement rapide, qu'il devrait être systématiquement appliqué dans tous les cas de plaie suppurée. »

Urologie

NELSON BARBOSA a traité avec succès des cystites staphylococciques, par l'injection de 0 cc. 5 à 1 cc. de bactériophage : la guérison clinique et bactériologique a été obtenue 2 à 3 jours après.

Cet auteur a également publié deux cas de pyélonéphrite staphylococcique, radicalement guéris par le bactériophage. Chez 19 malades atteints de staphylococcies des voies urinaires et chez lesquels il avait recherché la lyse *in vitro*, DALSACE a eu :

9 cas : Lyse partielle ou totale *in vitro*	6 guérisons complètes (clinique et bactériologique). 1 guérison suivie d'une forte rechute. 2 échecs complets.
2 cas : pas de lyse *in vitro*	2 échecs complets.

La technique employée était la pratique des injections sous-cutanées en même temps que des instillations vésicales.

Les affections urinaires à staphylocoques « guérissent mieux que celles à colibacilles ; les formes aiguës et subaiguës mieux que les chroniques ; les malades âgés guérissent moins facilement que les jeunes. » (Dalsace).

Dermatologie

Gougerot et Peyre ont obtenu la guérison certaine de *sycosis*. Les injections ne leur ayant donné absolument aucun résultat, ils emploient uniquement le traitement local : « il faut patiemment ouvrir chaque élément pustuleux avec une pipette contenant de la culture de bactériophage, de façon à inoculer chaque pustule... une compresse humectée de bactériophage est déposée sur l'ensemble du placard cutané. Le lendemain, on observe une réaction locale souvent désagréable et dont il faut prévenir le malade... Au bout de 48 heures, il faut répéter la même manœuvre, certaines pustules ayant été oubliées ou étant apparues après la première application... Au bout de 8 à 10 applications, l'amélioration est manifeste. »

Blum et Peyre emploient une méthode analogue contre *l'Acné rebelle*. La voici :

1er temps. — Ponction des pustules et pustulettes.

2e temps. — Expression des pustules et léger massage.

3e temps. — Scarification fine, au niveau des surfaces cutanées où les pustulettes étaient innombrables et difficiles à atteindre par la ponction.

4e temps. — Introduction dans les pustules, avec une aiguille fine à intradermo-réaction, d'une trace de bactériophage, quelques dixièmes de centicube dans les faits d'acné tubéreuse.

5e temps. — Dépôt de bactériophage liquide à la surface des zones scarifiées. Nous laissons sécher pendant dix minutes, et la séance se termine par un nettoyage de la face avec une compresse stérile imbibée de bactériophage.

Les séances, suivant les cas, sont renouvelées une, deux ou trois fois par semaine. Dans l'intervalle, le malade ne fait aucune application externe de médicament ou lotion.

« Nous avons été frappés de l'amélioration que cette méthode thérapeutique apporte dans le traitement d'un grand nombre de cas d'acné pustuleuse, où les autres thérapeutiques étaient restées inefficaces. »

Gougerot a guéri un cas *d'hyperkeratose palmaire*, rebelle depuis plus d'un an à tout traitement, par des pansements au bactériophage.

L'impetigo cède également au bactériophage (d'Herelle, leçon faite à la clinique du Pr. Gougerot — Raiga) : on pratique l'ablation des croûtes et on panse au bactériophage.

Enfin, il n'est pas jusqu'au psoriasis, au lupus, entretenus par une infection surajoutée, qui ne puissent tirer bénéfice de la phagothérapie anti-staphylococcique : « la suppression de l'état pyogène surajouté au lupus a pu être suivie de la guérison du lupus lui-même. » (d'Herelle, idem)

Pédiatrie

M. le Dr. Ribadeau-Dumas a bien voulu nous autoriser à utiliser quelques-unes des observations recueillies dans son service. Nous tenons à l'en remercier ici bien vivement.

L'une des applications les plus fréquentes du staphybactériophage chez l'enfant, c'est la *pyodermite*.

La technique employée dans le service de M. Ribadeau-Dumas était l'injection en pleine zone inflammatoire et dans les pustules. La guérison est obtenue dans 50 % des cas environ.

M. Ribadeau-Dumas a essayé le bactériophage chez de petits malades très infectés (broncho-pneumonies, etc.) Il ne semble pas malheureusement que cette thérapeutique soit très supérieure aux autres.

Dans une *méningite rachidienne* à staphylocoques, M. Ribadeau-Dumas a également essayé le bactériophage en injections intra-rachidiennes. L'évolution de la maladie n'en fut pas modifiée, mais il est intéressant de noter que le pus, à la suite du traitement, avait changé d'aspect : il était devenu liquide. Y a-t-il là une action du bactériophage? C'est infiniment probable, puisque c'est l'aspect que prend le pus dans toutes les suppurations traitées par ce principe. Cet essai nous permet de tirer deux conclusions intéressantes :

1° Il est possible d'introduire le bactériophage dans la cavité rachidienne, et ceci même chez un nourrisson, sans incident. Le petit malade a parfaitement supporté cette introduction sans réaction apparente.

2° Ce bactériophage semble agir sur le pus d'une méningite, et peut-être, en utilisant non un stock mais une

souche mieux entraînée contre les microbes en cause, pourra-t-on déclencher des guérisons ou des améliorations. Ce ne saurait être actuellement qu'une thérapeutique désespérée, mais qui sait si un succès ne récompensera pas l'espoir qu'on aura mis en elle.

Ophtalmologie

Dans diverses infections de l'œil : blépharite, dacryocystite, le bactériophage a été employé avec succès, en applications locales. CERISE a obtenu 5 guérisons sur 6 cas.

Oto-Rhino-Laryngologie

Dans le service de notre maître, le docteur HALPHEN, ont été traités plus de 600 cas de suppurations diverses par le bactériophage, du 25 avril 1929 jusqu'à ce jour. Les résultats suivants ont été enregistrés : 90 % de succès, 80 % de guérisons sans récidives.

L'on sait que la flore microbienne des voies aériennes supérieures est assez variée. Le streptocoque, en particulier, jouerait un rôle important dans les affections de cette région. WORMS et LIÉGEOIS ont montré avec quelle fréquence on le retrouvait chez les malades soignés dans un service de spécialité. Eh bien, c'est par le bactériophage anti-staphylococcique que nous avons obtenu les meilleurs résultats. Le bactériophage anti-streptococcique nous paraît moins efficace en thérapeutique.

Nous avons déjà étudié la question des furoncles du conduit auditif et du vestibule nasal.

Otites.

CAMUS cite un cas d'otite aiguë au début, qui a avorté grâce au bactériophage. Nous avons nous-mêmes essayé cette méthode dans une dizaine de cas, en appliquant au contact du tympan une mèche imbibée de suspension de ce principe. Nous avons vu, dans la moitié des cas environ, l'otite avorter. Il est, bien entendu, assez difficile de dire quelle part revient à notre thérapeutique. En voici un exemple :

B... (Pierre), 8 ans. — Otite gauche le 7 octobre. Le 18 novembre, nouvelle poussée. Le tympan est légèrement rouge : il bombe. Légère douleur, pas de fièvre. Application d'une mèche de bactériophage.

Le 19 novembre, tympan beaucoup moins rouge, la membrane de Schrapnell commence à se rétracter. Aucune douleur, pas d'insomnie. On continue le traitement.

24 novembre. — Le tympan a repris son aspect normal.

Dans les otites chroniques, nous n'avons obtenu aucun résultat intéressant.

Infections du nez et du cavum.

Nous avons traité plusieurs cas de rhinites purulentes et de pharyngites par des pulvérisations de bactériophage. (Nous utilisions un stock-bactériophage entraîné contre les microbes pathogènes des voies respiratoires). Nous en avons obtenu d'excellents résultats : disparition rapide de toute suppuration :

Mlle S... avait fait en juin 1929 un abcès du poumon consécutif à une infection du cavum. La suppuration nasale, un moment tarie, reprenait et l'amenait à nous consulter en octobre 1929. A cette époque, en outre, persistait une expectoration purulente.

Pulvérisations nasales de bactériophage.

26 novembre. — Ne mouche presque pas de pus. Crache autant.

Injection intra-trachéale de bactériophage.

9 décembre. — Crache moins. Ne mouche plus.

Dans deux cas d'hématome de la cloison, nous avons injecté du bactériophage en pleine zone tuméfiée et nous en avons pulvérisé dans les fosses nasales. Les deux malades ont guéri sans intervention et la perméabilité nasale a été rétablie. Dans l'un des cas, nous avons vu rétrocéder rapidement quelques phénomènes infectieux (fièvre, douleur) qui s'étaient manifestés au début.

Phlegmons.

Nous avons traité avec succès 2 cas de phlegmons du larynx (et nous mentionnons ici en même temps 2 cas de cordite aiguë bilatérale), par des pulvérisations nasales et une ou deux injections d'un centimètre cube de bactériophage au niveau du voile du palais, donc à une petite distance du foyer infectieux. Dans tous les cas, la guérison survint rapidement. C'est ainsi que :

Th. Lucien présentait le 5 avril 1929 un abcès laryngé, accompagné des signes fonctionnels habituels et d'une température de 39°2. Il fut guéri par notre traitement.

Par injection *in situ* de bactériophage, nous vîmes également rétrocéder en 48 heures un abcès de la voûte palatine.

Mais nous insisterons principalement sur les *phlegmons* de l'*amygdale.*

C'est le docteur Halphen qui, le premier, prit l'initiative de les traiter par le bactériophage. Dans une communication faite le 15 avril 1929 à la Société de laryngologie des Hôpitaux de Paris, il publia les premiers résultats obtenus : 28 succès.

Il a bien voulu nous faire l'honneur de nous confier le soin d'exposer l'état actuel de la question.

Nous possédons actuellement 153 observations de phlegmons de l'amygdale traités par le bactériophage.

Notre technique a été la suivante : injection *in situ*, au moyen d'une aiguille assez longue, d'un centimètre cube de suspension de bactériophage. C'est tout.

Au début, nous faisions 2 injections à 48 heures d'intervalle. Nous ne touchions pas autrement au phlegmon (nous considérons comme des échecs les rares cas où nous avons été forcé d'ouvrir au bistouri). Nous dirigions notre aiguille non en plein abcès, mais dans la région voisine pour éviter qu'une lyse trop brutale ne provoquât de réactions dans l'organisme. En fait, cette précaution est inutile. Nous piquons volontiers maintenant en pleine poche purulente.

En outre, actuellement, nous faisons systématiquement une autohémothérapie en même temps que la première injection de bactériophage, pour désensibiliser le malade vis-à-vis des antiphages. Le résultat obtenu est excellent, à telle enseigne que nous sommes parfois dispensés de faire la seconde injection.

Enfin, au début, nous avions recours à un bactériophage anti-pyogènes polivalent.

Actuellement nous préférons employer un bactériophage spécifiquement staphylococcique, entraîné contre des souches nombreuses de staphylocoques. Nous en obtenons des résultats nettement supérieurs. Ce fait est à rapprocher des remarques de Raiga, absolument concordantes.

Voici quelques-unes de nos observations :

Observation I. — G. N..., 23 ans, 4 février 1929. Phlegmon de l'amygdale droite qui se renouvelle fréquemment depuis dix mois. Pus collecté. Deux piqûres à 24 heures de distance. Guérison en 48 heures. Revu le 12 avril 1929 : pas de récidive.

Observation II. — A. B..., 23 ans. 2 mars 1929. Phlegmon du pilier postérieur. Température 39°7. Frissons, salivation, trismus, dysphagie intense, dysphonie. Deux piqûres de bactériophage à 48 heures d'intervalle. Guérison complète en trois jours et disparition de tous les signes fonctionnels. Pas de récidive.

Observation III. — J.L..., externe des Hôpitaux. Phlegmon de l'amygdale droite, température 39°6. Trismus, dysphagie intense, dysphonie, guérison en 48 heures par deux piqûres de bactériophage. La malade a senti un grand soulagement deux heures après la première piqûre. A noter, six heures après, une forte réaction (frissons, élévation thermique, etc...) pendant quelques heures.

Il nous a suffi parfois, pour obtenir le résultat cherché, d'une seule piqûre :

Observation IV. — R. A..., 37 ans. — 29 septembre 1929. Phlegmon de l'amygdale, injection d'1 cc. de bactériophage. Le lendemain, disparition des signes fonctionnels, température normale, diminution de volume de l'amygdale.

Observation V. — M. L..., 24 ans. 14 novembre 1929. Phlegmon de l'amygdale datant de 4 jours : dysphagie, trismus, insomnie, gêne respiratoire, empâtement cervical, nez infecté.
1 cc. de bactériophage.
Revu le 15 novembre 1929. A été soulagé deux heures après la piqûre. A bien dormi, bien mangé. Ne souffre plus du tout. Disparition de l'empâtement cervical.

L'emploi systématique de l'autohémothérapie, que nous pratiquons depuis quelques mois, nous a donné fréquemment un résultat semblable, témoin ce cas tout récent :

Observation VI. — G. R..., 24 ans, 2 juin 1930. Phlegmon de l'amygdale droite collecté. Bactériophage, autohémothérapie. Revu le lendemain, guéri.

Un tel résultat est assez éloquent par lui-même.

Comment agit le bactériophage? Dans le phlegmon au début, le processus infectieux avorte. Dans les phlegmons déjà collectés l'évolution est accélérée, c'est-à-dire que l'ouverture *(spontanée)* survient rapidement, et que la cicatrisation se fait très précocement. Ceci est à rapprocher des conclusions précitées de Bazy. Mais la distinction comporte des exceptions. Nous avons vu des phlegmons traités dès le début évoluer vers la suppuration, écourtée d'ailleurs (voir observ. IX) et des phlegmons nettement collectés (observ. VI) se résorber en 24 heures.

Nous avons encore sous les yeux de nombreuses observations comparables aux précédentes. Mais il nous faut maintenant examiner quelques résultats moins favorables.

Parfois, et surtout dans les débuts de notre méthode, le soulagement est survenu moins rapidement.

Observation VII. — G. G..., 24 ans. 5 mai 1929. Phlegmon de l'amygdale ayant débuté cinq jours auparavant. Dysphagie, dysphonie, trismus, 39°5. Insomnie.
5 mai 1929. — 1re piqûre : sans grand soulagement.
7 mai 1929. — 2e piqûre : soulagement incomplet.
8 mai 1929. — Aucune douleur, seul persiste un léger trismus.

Remarquons bien que ces cas (plus rares avec notre méthode actuelle) constituent cependant un progrès par rapport au traitement chirurgical, puisqu'à défaut de soulagement immédiat (que n'apporte pas toujours l'intervention), il apporte les autres avantages du traitement phagothérapique, auxquels nous consacrons un paragraphe.

Voyons maintenant les échecs : ceux-ci sont dus, à notre avis :

1° A l'absence de staphylocoque (ou à leur rareté) parmi les agents de l'infection. Dans un cas d'échec en apparence inexplicable, l'examen du pus, fait par Djiropoulos, nous a montré la présence de nombreux streptocoques et de très rares staphylocoques. Ceci confirme bien ce que nous disions plus haut à ce sujet.

C'est parfois la présence d'anaérobies qui nous a fait échouer. Mais, après l'incision inévitable, la cicatrisation se fait en général rapidement. En voici un exemple :

Observation VIII. — B. J..., 38 ans. 27 novembre 1929. Phlegmon de l'amygdale gauche datant de quatre jours : trismus, dysphagie, douleur.

28 novembre 1929. — 1 cc. de bactériophage en plein abcès.

29 novembre 1929. — Le mauvais état du malade nous invite à inciser. Il sort un verre à liqueur de pus verdâtre, extrêmement fétide.

3 décembre 1929. — Guérison. Encore une légère otalgie, localement, amygdales et voile un peu rouge, cicatrice de l'incision.

2° A la présence d'anti-phages, d'ailleurs efficacement combattus par l'autohémothérapie. C'est ainsi que :

Observation IX. — W. G..., qui avait fait un phlegmon bilatéral en octobre 1929 vient consulter le 13 novembre 1929 pour un phlegmon de l'amygdale gauche. Le traitement bactériophagique est tenté sans succès et nous nous décidons à inciser le 17. Donc échec. Le 21 novembre 1929 début de phlegmon à droite. Nous faisons 1 cc. de bactériophage *in situ*, mais, cette fois-ci, *après auto-hémothérapie*. Le 22 novembre 1929, le malade est soulagé, a bien dormi. Le 23 apparaît une collection dans le pilier postérieur, en même temps qu'un peu de trismus et un minimum de signes fonctionnels. Cette collection s'évacue spontanément le 24 au soir et le malade est en bon état le 25. Après auto-hémo, et bien que nous lui ayons fait trois piqûres, le malade fut donc guéri par le bactériophage.

Par contre, au début de notre expérimentation, nous vîmes un malade, porteur d'un phlegmon en bonne voie de guérison, après 2 injections sous-cutanées de bactériophage, faire à la suite d'une troisième injection de bacté-

riophage une brusque aggravation de son infection. Il avait été sensibilisé : ce qui nous amène à recommander de ne jamais dépasser le chiffre de 2 injections.

Cette méthode ne nous a jamais causé de surprise désagréable.

Enfin, la recherche de l'anti-strepto-phage fut positive dans 3 cas rebelles. Nous en relatons un ci-dessous qui céda à l'autohémothérapie.

3° Le choix de notre bactériophage n'est pas indifférent, puisque nous avons obtenu un ensemble de résultats meilleurs avec le staphy-bactériophage que nous utilisons actuellement.

4° Les phlegmons du pilier postérieur nous ont donné, d'une façon générale, moins de satisfaction que les autres. Nous avons cité cependant 2 observations qui prouvent les bons effets du bactériophage même dans ces formes.

Quels sont les avantages de la méthode?

a) D'une façon générale, la rapidité de la sédation de la douleur et des phénomènes généraux en 24 heures (Halphen, Djiropoulos).

b) La rapidité de la *restitutio ad integrum*, soit par l'arrêt du processus infectieux, soit par accélération de l'évolution, ouverture spontanée précoce suivie d'une courte période de suppuration insignifiante.

c) La qualité du tissu cicatriciel. Alors qu'à la suite du traitement habituel on observe chez ces malades à récidives fréquentes une amygdale mutilée, avec une coque fibreuse, après le traitement par le bactériophage, les tissus reprennent rapidement leur souplesse (Halphen et Djiropoulos). C'est un des caractères déjà signalés des résultats de la phagothérapie. Chez de tels malades, on est conduit à pratiquer l'amygdalectomie totale : l'opération est singulièrement facilitée, et tous ceux qui ont peiné à découvrir un plan de clivage dans une coque sclérosée, à quelque millimètre d'une carotide, comprendront qu'un tel avantage n'est pas sans intérêt.

d) La très grande rareté des récidives, puisque nous n'en avons observé que quatre ou cinq. Le fait se comprend aisément, puisque le lysat microbien introduit des propriétés d'un anti-virus qui immunise localement le tissu périamygdalien, et en même temps d'un vaccin qui crée dans l'organisme un état de non réceptivité générale. Nous avons vu ainsi un malade, à qui Buneau avait conseillé

l'amygdalectomie à cause de fréquentes récidives, revenir au bout de 18 mois et refuser l'intervention qu'il jugeait inutile « n'ayant jamais eu mal à la gorge depuis ».

Pour mieux donner idée de l'intérêt pratique de la méthode, nous conterons les anecdotes suivantes, qui sont de véritables observations :

I. — Un architecte accourt auprès de nous, un jeudi, avec un volumineux phlegmon de l'amygdale. « Je dois aller dimanche en province, nous dit-il, assister à l'inauguration d'une église que j'ai construite » : bactériophage, autohémo, malgré cela la température reste entre 38° et 39°. L'examen du sang et des urines montre la présence d'anti-staphy-phages. Le lendemain même état. Le samedi, seconde piqûre de bactériophage, autohémo. Le soir, le malade a 38°2. Confiant dans le résultat du traitement nous l'autorisons à prendre son train. Le lundi, nous allons attendre le malade à son retour... et le trouvons guéri et joyeux, ayant passé un dimanche excellent et satisfait à toutes ses obligations professionnelles. Le phlegmon s'était résorbé.

II. — Un garçon de la Pitié qui fut préposé pendant quelque temps à notre consultation m'a conté avec enthousiasme sa propre observation. Il souffrait de la gorge depuis trois semaines, lorsqu'il vint nous consulter pour un phlegmon de l'amygdale. Le tableau clinique était au complet : douleur, trismus, dysphagie très intense, etc. La température était à 40° la veille. A 10 heures du matin, il reçoit l'injection de bactériophage. A midi, il déjeune de bon appétit. Le phlegmon s'est ouvert spontanément. Une seconde piqûre ne fut pas nécessaire.

III. — Un assistant d'une des consultations des hôpitaux fait un phlegmon de l'amygdale. Il consulte un de ses collègues de laryngologie qui le traite suivant la méthode habituelle : l'incision. Le lendemain, il n'allait pas mieux, et sa famille, effrayée, fait appeler M. Halphen. A son arrivée, celui-ci se trouve en présence d'un malade qui délire. Halphen et Djiropoulos pratiquent une injection de bactériophage : le lendemain, bon état général. Depuis, le chef de la consultation en question a appliqué le bactériophage à sa spécialité, et s'en déclare très satisfait.

INFECTIONS TYPHOIDIQUES ET PARATYPHOIDIQUES

La question de la bactériophagothérapie anti-typhoïdique n'est pas encore au point. Cette méthode mériterait cependant mieux qu'une condamnation intransigeante.

Les premiers essais thérapeutiques en la matière ont été faits par Beckerich et Hauduroy. Sur 12 cas, ils obtinrent

8 succès, dont 2 portant sur des typhoïdes graves de l'adulte, et 2 sur des paratyphoïdes B, très graves, de l'enfant. Les 4 échecs, 2 chez l'enfant, 2 chez l'adulte, concernaient des cas à forme très grave, ataxo-adynamique. L'hémoculture était positive, dans tous ces cas, peu avant l'institution du traitement par le bactériophage.

Voici l'histoire d'une de ces malades, d'après HAUDUROY :

Mme B..., 28 ans, contracte la fièvre typhoïde au cours d'une épidémie où la plupart des cas furent très graves ou mortels. Entrée le 29 août à l'hôpital, alors que la maladie avait débuté le 27; elle présente la plupart des symptômes classiques : température élevée, douleur dans la fosse iliaque droite, céphalalgie, état typhyque, taches rosées. Le 1er septembre, l'hémoculture est positive, la température oscille entre 39°5 et 40°5. Au 10e jour de la maladie, on administre par la bouche 2 cc. de bactériophage anti-typhique. Une heure environ après l'ingestion, crise de sueur assez abondante.

Le matin, avant l'administration du bactériophage, la température était de 40°, le soir de 39°8.

Le 11e jour, température matinale 39°8, le soir 38°4 (depuis le début de la maladie la température n'était pas encore descendue au-dessous de 39°5).

Le 12e jour, température matinale 39°, le soir 39°5.

Le 13e jour, matin 38°5, soir 38°8.

Le 14e jour, matin 37°6, soir 38°4.

Le 15e jour, matin 37°4, soir 37°8.

A partir de ce moment, la température se maintient au-dessous de 37, et la convalescence s'installe sans incident.

Donc, fièvre typhoïde dont la défervescence commence le 11e jour, au lendemain d'une ingestion de 2 cc. de suspension de bactériophage, et dont la convalescence s'établit sans incident, à partir du 15e jour,

ALESSANDRINI et DORIA ont obtenu 9 succès (défervescence complète en 7 jours) sur 18 cas. SMITH, sur 7 cas, a vu 5 fois la défervescence commencer immédiatement (dans les 2 autres cas, notons-le, le bactériophage employé lysait *in vitro* le bacille isolé chez le malade : il y eut échec malgré cela). Des résultats variés furent également obtenus par COURCOUX, PHILIBERT et CORDAY. En employant les injections de bactériophage dans une typhoïde très grave à forme ataxo-adynamique, voici les conclusions auxquelles aboutirent RICHET, AZORAD et DELARUE : « Amélioration dans les 24 heures; transformation radicale

en 3 jours. Aucune thérapeutique, à notre connaissance, n'aurait produit, ce nous semble, une amélioration aussi rapide. Elle nous paraît avoir agi comme aurait agi une thérapeutique spécifique ».

Par contre, Hedershee et Wolff n'ont obtenu aucun résultat appréciable par l'emploi du bactériophage dans une centaine de cas.

Une forme particulière d'infection typhoïdique a été traitée avec succès par Hauduroy et Arsimole. Il s'agissait d'un syndrome dysentériforme (fièvre, douleurs abdominales, coliques, vomissements, selles muqueuses et sanglantes), causé par le bacille d'Eberth. Par ingestion de bactériophage anti-typhique et anti-dysentérique, disparition du sang dans les selles et début de la convalescence au bout de 48 heures.

En ce qui concerne les porteurs de germes, Kabeshima n'a réussi à en débarrasser aucun. Ce n'est pas étonnant, si l'on se rappelle l'action empêchante de la bile sur la bactériophagie (Hauduroy).

A côté de résultats excellents, voilà des échecs bien nombreux. L'emploi, relativement récent, des injections intra-veineuses de bactériophage allait-il permettre, en portant le principe lytique au contact même du microbe sanguin, comme le souhaitait Marcuse, d'obtenir des guérisons plus constantes?

Combemale et Breton, traitant ainsi 4 cas de typhoïde grave, ont obtenu 3 succès.

Réactions

Ces 3 succès, il est vrai, ont été obtenus au prix d'un choc violent, survenant 1/2 heure à 1 heure après l'injection, et d'autant plus important que la dose injectée était plus grande. La température augmentait pour devenir maxima 2 heures après, puis tomber au-dessous de la normale pendant 24 heures.

Il faut donc se montrer prudent dans l'emploi de cette méthode : ne pas l'abandonner, mais l'employer avec modération, au moins tant qu'une expérience plus grande ne nous aura pas fixés sur ses dangers éventuels.

Il est possible, d'ailleurs, que ces réactions tiennent au mode de préparation du produit. C'est ainsi que certains auteurs délaissèrent les injections sous-cutanées de n'im-

porte quel bactériophage, sous prétexte qu'on obtenait des réactions intenses, avec température à 40°. Nous avons vu ce qu'il faut penser de tout cela.

Des réactions, en ce qui concerne le bactériophage anti-typhique, ont suivi la simple ingestion : crise de sueur 2 heures après l'administration du produit (Beckerich et Hauduroy). Il s'agit là d'une réaction sans gravité, qui peut d'ailleurs également être atténuée par une bonne préparation du produit (Hauduroy).

Technique. Conclusions

Personnellement, nous n'avons pas l'expérience de la bactériophagothérapie anti-typhique, et nous le regrettons. Mais l'expérience que nous avons des autres applications du bactériophage, jointe à ce que les auteurs les plus qualifiés nous enseignent de leurs essais, nous incite à penser que cette méthode, bien appliquée, est sans danger.

Conseiller une technique serait une présomption de notre part. Nous rappellerons seulement les procédés employés :

1° L'ingestion de 2 cc. environ de suspension de bactériophage.

2° L'injection intra-veineuse (dose maxima, 2 cc., d'après Combemale et Breton).

3° La technique conseillée par ces auteurs, à la suite de leurs essais : injection d'un centimètre cube de bactériophage, puis continuation du traitement par la bouche.

Comment expliquer les échecs? Par le défaut de contact entre les bacilles et le bactériophage (Marcuse)? Par l'action anti-lytique de la bile? Par le fait que le bacille typhique, espèce hétérogène, n'est pas sensible à n'importe quelle souche de bactériophage? Toutes ces causes ont dû agir. Faut-il aussi admettre, avec d'Herelle, l'intervention d'une forme filtrante du bacille typhique? Nous savons que d'autres observations analogues ont été faites.

Quoi qu'il en soit, la méthode n'est pas suffisamment au point pour donner des résultats constants. Mais elle doit être essayée fréquemment, dans l'intérêt des malades — qui en bénéficieront assez souvent, n'en éprouveront jamais de dommage — et dans l'intérêt de la science médicale qui pourra, l'expérience aidant, s'enrichir d'une thérapeutique nouvelle et vraiment efficace.

LA PESTE — LE CHOLÉRA

Le bactériophage anti-pesteux a été isolé des excréments du rat, en Indochine, par D'HERELLE, en 1920.

Les bacilles se comportent à son égard comme une race homogène.

Après en avoir vérifié l'innocuité sur lui-même, D'HERELLE fut le premier à en envisager l'application thérapeutique. Obligé de quitter l'Indochine, il confia une dizaine d'ampoules à un médecin de colonisation qui obtint des résultats excellents. Mais l'emploi simultané de sérum anti-pesteux ne permet pas de tirer de ces cas aucune conclusion.

En 1925, D'HERELLE traita lui-même, à Alexandrie, 4 cas de peste bubonique grave, bactériologiquement confirmée, avec succès : dans 3 cas, la défervescence et le retour à un bon état général commencèrent au bout de quelques heures, à la suite de l'injection, dans le bubon, d'un centimètre cube de suspension de bactériophage, et sans aucune réaction. Ce fut le seul traitement employé. La cicatrisation du bubon, habituellement fort longue, se fit en quelques jours.

Dans le quatrième cas, très grave, une seconde injection fut nécessaire; voici l'observation, d'après D'HERELLE :

A. STELL..., 32 ans, Stewart. Le 25 au matin, en mer, présente de la fièvre avec frissons, céphalée, abattement, tuméfaction dans la région de l'aîne. Le 27 au matin, le navire arrive à Alexandrie : lors de la visite sanitaire, le malade a une température de 40°, les yeux sont injectés, la langue sèche et brunâtre; abattement considérable; il parle à voix basse. Pouls à 120, irrégulier. Bubon crural à droite, de la grosseur d'une noix, douloureux.

A 4 heures de l'après-midi, je prélève de la sérosité ganglionnaire : le diagnostic bactériologique confirme qu'il s'agit de peste bubonique. Aussitôt la sérosité prélevée, j'injecte dans le bubon 1 cc. d'une suspension de bactériophages virulents pour B. pestis (soit 60 heures environ après le début).

Le 28, le bubon est beaucoup moins douloureux, légère rémission de la température, l'état général paraît meilleur; mais l'état du cœur dénote une toxémie profonde.

On pratique des injections d'huile camphrée et on administre une potion à la spartéine.

Le 29, la température remonte, le malade a du délire, la langue est sèche, brunâtre; état adynamique. Le pouls est faible, 110 pulsations avec une intermittence chaque 3 ou 4 battements. A 4 heures de l'après-midi, je fais dans le bubon une seconde injection de 1 cc. 1/2 de suspension de bactériophage.

Le 30 au matin, l'état, qui la veille semblait désespéré, est beaucoup meilleur; le malade est plus fort, la température a baissé; le pouls est à 92 avec une intermittence chaque 15 battements. Le soir l'amélioration s'est accentuée: le pouls est à 76, avec une intermittence chaque 25 pulsations en moyenne.

Le 31, le malade est gai, l'état général est bon. Pouls, 80 pulsations, bien tapé, sans intermittence. L'amélioration se poursuit les jours suivants.

Le 2 août, vers 5 heures de l'après-midi, le malade se plaint d'une douleur dans l'aîne gauche.

Le 3 au matin, le ganglion crural gauche est tuméfié, de la grosseur d'une petite noix. Je le ponctionne et j'en retire quelques gouttes de pus; à l'examen direct, polynucléaires et quelques coccobacilles, à coloration bipolaire, mais les ensemencements en bouillon et sur gélose restent stériles. Un cobaye est encore en bon état huit jours après; il meurt le 11e jour : sang stérile, bacilles pesteux dans la rate. Dans le bouillon ensemencé et resté stérile, j'ajoute après 48 heures une émulsion de B. pestis : bactériophagie totale en 8 heures.

Remarquons que les deux inoculations de bactériophage ont été faites dans le bubon à droite; rien n'a été injecté dans le bubon gauche, qui n'a d'ailleurs fait son apparition que le 2 août. On peut voir sur la courbe la légère hyperthermie (max. 37°5) ayant duré 3 jours, qui a coïncidé avec l'évolution de ce second bubon. Quant à l'état général, il n'a pas été atteint. Des bactériophages qui ont cultivé dans le premier bubon, sont passés dans la circulation et ont été contaminer les bacilles pesteux qui se développaient dans le ganglion gauche.

Le 8, ce bubon était en partie résorbé.

D'Herelle, Jœtten, Meissner, Flu ont séparément isolé des bactériophages anti-cholériques plus ou moins virulents.

Plus récemment, W. C.-Ross, K. N. Bagghi et B. C. Roy en ont isolé un certain nombre de souches, dont quelques-unes très virulentes. Ils ont publié, en 1928, 16 cas de choléra traités par le bactériophage, et auraient obtenu 14 succès. Leur technique consistait à injecter 0,25 cc. de leur suspension sous la peau, et à en donner 2 cc. par la bouche.

CONCLUSIONS

1° Si la question de la bactériophagothérapie n'est pas encore au point actuellement, peu de méthodes ont à leur actif autant de succès que n'en compte d'ores et déjà celle-ci. Il faut donc y recourir souvent.

2° Le succès ne peut être obtenu qu'avec un bactériophage spécifique du germe en cause, cette spécificité pouvant s'adapter à l'espèce ou à quelques souches seulement.

3° Les anti-phages sont la principale cause des échecs, quand on a choisi le bactériophage conformément au principe précédent. De leur étude découle :

L'obligation de ne pas pratiquer plus de 2 injections de bactériophage ;

L'indication de l'autohémothérapie comme complément de la bactériophagothérapie.

4° L'action du bactériophage est caractérisée par sa rapidité, son innocuité pour l'organisme.

5° Le bactériophage est un excellent agent contre les suppurations à staphylocoques et à colibacilles. Il agit en arrêtant le processus infectieux, ou en accélérant son évolution vers l'abcédation, l'ouverture spontanée et la cicatrisation rapide. Il agit sur les suppurations à quelque période qu'elles soient.

6° L'injection de suspension de bactériophage dans un tissu de l'organisme provoque un état d'immunité locale et générale qui rend les récidives de l'infection en cause très rares.

En outre, des nombreux travaux que nous avons passés en revue, nous dégageons les conclusions suivantes :

7° Le bactériophage est le meilleur traitement actuel de la dysenterie bacillaire, dont il se comporte comme le traitement spécifique.

8° Il mérite, par les résultats encourageants qu'il a fournis, d'être largement essayé dans les fièvres typhoïde et paratyphoïde, dans la peste et le choléra.

9° Les expériences faites sur l'animal donnent à espérer que la suspension de bactériophage est apte à constituer un vaccin anti-dysentérique efficace.

Vu :le Doyen
H. ROGER

Vu: le Président de Thèse
C. BOUZARÉA

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

ALESSANDRINI et DORIA. *Il Policlinico*, 1924.
ARLOING, DUFOUR, BOUVIER et SEMPE. *CR. Soc. Méd.*, Lyon 1924.
BARBOZA NELSON. *Brazil medico*, 1923.
BASTIN. *Thèse* Lille, 1922.
BAZY. *CR. Soc. Biol.*, 1925.
BECKERICH et HAUDUROY. *CR. Soc. Biol.*, 1922. — *Bulletin médical*, 1923.
BERNARD. *Soc. de Chirurgie de Marseille*, 4 mars 1929.
BEZANÇON et PHILIBERT. *Maladies infectieuses.*
BILOUET. *Thèse.* Lille, 1925.
BLUM et PEYRE. *Soc. de Dermatologie et Syphiligraphie*, février 1929.
BORDET et CIUCA. *CR. Soc. Biol.*, 1921.
BRUYNOGHE et MAISIN. *CR. Soc. Biol.*, 1921.
CALDWELL. *Journal of infectious diseases*, mai 1927.
CAMUS (P.). *Thèse.* Paris, 1926.
COMBEMALE et BRETON. *Acad. de Médecine*, 15 avril 1930.
COMPTON. *The Lancet*, 10 août 1929.
COURCOUX, PHILIBERT et CORDAY. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1922.
DA COSTA CRUZ. *Brazil medico*, 1923. — *CR. Soc. Biol.*, 1924.
DALSACE. *Thèse.* Paris, 1925. — *Journal d'Urologie*, 1926.
DAVID. *Bulletin médical*, août 1929.
DIMTZA. *Bull. Institut Pasteur*, 1927.
DUMAS. *CR. Soc. Biol.*, 1921.
FORTUNATO. *Annali d'Igiene*, 1928.
FRANCFORT. *Thèse.* Nancy, 1929.
GOSSET. *Soc. de Chirurgie*, 6 novembre 1929.
GOSSET et RAIGA. *Soc. nationale de Chirurgie*, 4 avril 1929.
GOUGEROT et PEYRE. *Bull. Soc. française Derm. et Syphiligraphie*, 1924. — *Soc. Derm. et Syphiligraphie*, décembre 1928.
GOUVERNEUR et DAVIOUD. *Soc. de Chirurgie*, 23 octobre 1929.
GRATIA. *Bulletin médical*, 1921, 1922. — *Bulletin Acad. royale de Belgique*, 1922. — *Soc. nationale de Chirurgie*, 5 mars 1930.
GRATIA et JAUMAIN. *Soc. clinique Hôp. Bruxelles*, 11 mai 1929.
HADLEY. *Journal of infectious diseases*, janvier 1927.
HALPHEN et DJIROPOULOS. *Soc. de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, 15 avril 1929.
HAUDUROY. *CR. Soc. Biol.*, 1922, 1925. — *Le Bactériophage de D'Herelle* (Préface du Professeur Bezançon), 1925. — *Presse médicale*, avril 1925.
HAUDUROY et ARSIMOLES. *Progrès médical*, 1923.
HAUDUROY et GALIPPE. *CR. Soc. Biol.*, 1929.
D'HERELLE. *CR. Acad. des Sciences*, 1917, 1920. — *CR. Soc. Biol.*, 1921. — *Le Bactériophage. Son rôle dans l'immunité*, 1921. — *Immunity in natural infectious diseases*, 1924. — *Le Bactériophage et son comportement*, 1926. — *Concours médical*, 11 août 1929.
KABESHIMA. *CR. Acad. Sciences*, 1929.
LE LOUET. *Archives Institut Pasteur d'Indochine*, 1925.
LEVENT. *Gazette des Hôpitaux*, 28 août 1926.
MORIN et GUILLERM. *CR. Soc. Biol.*, 1928.
PAREIRA. *Thèse.* Porto-Alegre.
PHILIBERT. *Le Principe bactériophage* (Médecine, 1924). — *Bactériologie.*
PRAUSNITZ. *The nature of the Bacteriophage* (*The Lancet*, septembre 1927).
RAIGA. *Presse médicale*, 9 février 1929. — *Progrès médical*, 9 mars 1929.
RAVINA. *Traitement des infections urinaires par le bactériophage* (*Presse médicale*, 1928).
RICHET, AZERAD, DELARUE. *Bulletin Soc. Med. Hôpitaux de Paris*, 1924.
ROSENTHAL. *CR. Soc. Biologie*, 20 octobre 1928. — *CR. Soc. Biologie*, 13 avril 1929. — *Bactériophage ou Antivirus?* (*Presse médicale*, 24 mai 1930).
W.-C. ROSS, K.-N. BAGGHI, B.-C. ROY. *Indian Journal of medical research.*
SARDJITO. *Thèse.* (Leiden).
SAUVÉ. *CR. Société nationale de Chirurgie*, 5 mars 1930.
SAUVÉ et JACQUEMAIRE. *CR. Soc. Chirurgie*, 20 novembre 1929.
SMITH. *British medical Journal*, 1924.
TANON. *Précis d'Hygiène.*
TAVERNIER. *CR. Soc. Chirurgie de Lyon*, 27 mars 1930.
VINTICI. *Les Epididymites colibacillaires* (*Journal d'Urologie*, 1928).
WINANS. *Texas Journal of Medecine*, 1925.
IV^e Congrès international d'Urologie, passim.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. 11

PREMIÈRE PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE

1. — Historique. 13
2. — Le Bactériophage. Sa nature. Son mode d'action . . . 14
3. — Le Bactériophage chez l'homme et les animaux . . . 17
A l'état normal 17
A l'état pathologique. 17
4. — Le Bactériophage dans la nature 19
Sa présence dans les différents milieux. . . . 19
Son rôle en épidémiologie. 21

DEUXIÈME PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE EN MÉDECINE PRÉVENTIVE

1. — Le problème des eaux. 23
2. — L'immunisation individuelle 24
Immunité générale exogène. 25
Immunité générale endogène (antimicrobienne) 26
Immunité générale endogène (antitoxique). . 27
Immunité locale 27

TROISIÈME PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE EN THÉRAPEUTIQUE

1. — Principes généraux 29
Indications générales de la Bactériophagothérapie. 29
Les antiphages 31
L'antiphylaxie. 31
Les voies d'introduction 37
Conditions de milieu entravant la Bactériophagie. 41
2. — Dysenterie bacillaire 42
3. — Colibacilloses. Infections digestives et biliaires. . . . 46
Infections urinaires et génitales 46
Infections digestives et biliaires 52
Colibacillémie. 55
4. — Staphylococcies. Suppurations à microbes banaux . . 55
Quelques mots d'historique 56
Chirurgie générale 56
Urologie 63
Dermatologie. 64
Pédiatrie 65
Ophtalmologie 66
Oto-rhino-laryngologie. 66
5. — Infections typhoïdiques et paratyphoïdiques. 72
6. — Peste. Choléra 76

Conclusions 79
Bibliographie. 81